Prof. Dr. Ricardo de Souza Pereira, Pharm.D., Ph.D.

Clínica e Prescrição Farmacêutica

- Inovador e atualizado
- Clínica básica na farmácia e prescrição de medicamentos de livre dispensação

Clínica e Prescrição Farmacêutica

Prof. Dr. Ricardo de Souza Pereira, Pharm.D., Ph.D.

Clínica e Prescrição Farmacêutica

1ª edição

Belo Horizonte
Edição do Autor
2014

Impresso no Brasil

Catalogação na Publicação (CIP)

FIcha Catalográfica feita pelo autor

	Pereira, Ricardo de Souza, 1965-
P436c 2014	Clínica e prescrição farmacêutica / Ricardo de Souza Pereira. – Belo Horizonte: Rona, 2014.
	236p. : 18x20cm
	ISBN: 978-85-917770-0-6
	1. Clínica. 2. Prescrfição farmacêutica. 3. Farmacologia clínica. I. Tìtulo.
	CDD: 610
	CDU: 616-03

Capa: José Roberto da Silva Lana

Revisão linguística: Ricardo de Souza Pereira

Editoração eletrônica: José Roberto da Silva Lana

Impressão e acabamento: Rona Editora

Este livro foi impresso em papel Couchê 115g/m² (miolo) e cartão supremo 250g/m² (capa).

AGRADECIMENTOS

À Deus Todo-Poderoso, por iluminar o caminho.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Pereira gostaria de agradecer pela gentileza da permissão de reproduzir suas fotografias e figuras:

Fotolia®, Can Stock Photo®, Dr. Jean-François (França) e Dr. Sandeep Julka (Índia), Dr. Hiroko Kodama (Japão), Governo Federal dos Estados Unidos, U.S. Army (Exército dos Estados Unidos) CDC (Centers for Disease Control), Dr. Madhya Pradesh (Índia), Rudolf Schreier (Alemanha), Ryan Fransen (Inglaterra), National Institute of Health (NIH – Estados Unidos), Dr. Brian Fisher (Estados Unidos), Bruce Blaus (Alemanha), Michael Blandon (Estados Unidos), Salvanel (Itália) e Assianir (Itália).

E pelos desenhos ao Sr. Gilson da Gama (Macapá – Amapá) e Edson Almeida – ano de 2011

PREFÁCIO

"Os médicos receitam remédios que pouco conhecem, para curar doenças que conhecem menos ainda, em seres humanos que desconhecem inteiramente". Voltaire (1694 – 1778)

Este pensamento de Voltaire foi escrito há mais de 200 anos. Daquela época para o presente momento, a medicina evoluiu bastante, mas esta frase continua correta. Quanto mais aprendemos sobre o corpo humano e suas células diferenciadas, percebemos que temos muito a aprender sobre estas estruturas extremamente complexas e suas doenças. Hoje, áreas como bioquímica, química orgânica, biologia molecular encontraram explicações razoáveis para muitas das dúvidas da época de Voltaire. Porém, outras surgiram. Em uma época em que existem aparelhos eletrônicos para fazer exames não invasivos no interior do organismo, a clínica parece esquecida. Principalmente pelos colegas farmacêuticos que há 50 anos eram o porto seguro para as famílias pobres tratarem os males menos complexos. Hoje quase todos os médicos pedem exames. Se não aparecer no exame, o paciente não tem nada. E nem sempre isto é uma verdade absoluta. Eu mesmo fui vítima de uma parasitose adquirida no Canadá, em 1997, e consultei médicos de gabaritos: professores da Escola de Medicina da Yale University (onde fiz meu pós-doutorado), professores da Escola de Medicina e do Departamento de Parasitologia da Universidade de São Paulo. Os médicos americanos diziam que se fosse um parasita, deveria ter sido adquirido no Brasil, pois nos EUA não há parasitoses pelo fato "da água conter flúor e cloro". No Brasil, como é de praxe, tais médicos pediram uma série de exames que não resultaram em nada. Então, eu não tinha nada. Diagnóstico final: "estresse". O diagnóstico clássico brasileiro: "estresse" ou "virose". Eu insistia na *Trichinella spiralis* (um parasita endêmico da América do Norte e Leste Europeu e que não existe no Brasil). Todas as características clínicas apontavam para uma triquinose. Telefonei para um autor de um livro de Parasitologia que confirmou meu diagnóstico. O problema era: como matar este parasita? Na época, eu gastava quase todo o meu salário em remédios anti-parasitários para não morrer, pois li em um artigo científico que *Trichinella spiralis* pode matar em 3 meses se a infestação for maciça. E era maciça. Não existe teste diagnóstico para evidenciar a presença de larvas no intestino. O médico e professor da USP pediu 5 exames de fezes. Este parasita não é acusado nas fezes. É possível observar, a presença de larvas ou quistos, por meio de uma biópsia do músculo. Claro que este exame nunca foi pedido. Os anti-parasitários existentes no mercado melhoravam os sintomas terríveis que eu sentia, por 2 ou 3 meses. Após este período todos eles retornavam piores do que antes. Final da história: curei este parasita comendo semente de abóbora (*Curcubita pepo*) torrada e salgada. Esta história, com final feliz, mostra a importância que o profissional de saúde deve dar ao conhecimento de clínica. Pedido de exames são importantes, mas não podemos basear todo o nosso trabalho em seus resultados.

Para aprender clínica, dediquei anos e anos de atendimento gratuito para a população de classe pobre, média e alta acompanhando médicos de grande conhecimento como o saudoso Dr. Salvador Ferrari (formado em medicina em 1939) e meu ex-orientador de pós-doutorado na Escola de Medicina da Yale University na cidade de New Haven (Estado de Connecticut, Estados Unidos). Foi uma dedicação muito grande, de minha parte, para aprender a verdadeira arte de curar. Este livro representa apenas um pouco do meu conhecimento clínico e científico. Por este motivo, gostaria de aconselhar a leitura na sequência dos capítulos. Clínica não se aprende da noite para o dia. É necessária experiência, observação, talento e, sobretudo, boa vontade em querer ajudar o próximo, sem medir hora de almoço ou de jantar.

Como dizia o grande médico e benfeitor Bezerra de Menezes:

“O médico verdadeiro é isto: não tem o direito de acabar a refeição, de escolher a hora, de inquirir se é longe ou perto... O que não acode por estar com visitas, por ter trabalhado e achar-se fatigado ou por ser alta à noite, mau o caminho e o tempo, ficar perto ou longe do morro; o que sobretudo pede um carro a quem não tem com que pagar a receita, ou diz a quem lhe chora à porta que procure outro - esse não é médico, é negociante da medicina, que trabalha para recolher capital e juros dos gastos da formatura.”

Este pensamento se aplica também ao farmacêutico e a outros profissionais de saúde. Eu me lembro das vezes que quando era criança e ficava doente, minha família me levava, de madrugada, à casa do farmacêutico que, por sua vez, nos atendia como se fosse dia e com a maior boa vontade do mundo. Este tipo de prática desapareceu e parece uma lembrança distante. Nos dias atuais, é triste ler notícias que um paciente chega à farmácia, com uma receita de medicamento controlado, e o farmacêutico não quer atender, por que está na hora de seu almoço. Para atendimento de paciente não existe hora e lugar. Sempre segui este pensamento de Bezerra de Menezes. Tanto que o objetivo desde livro é ajudar a melhorar a saúde da população brasileira. Principalmente os 11 milhões de habitantes dos 700 municípios que não possuem médicos. Se não existem médicos, como conseguir uma receita para comprar um antibiótico? Ciente destes problemas, escrevi o capítulo chamado “antibióticos não convencionais”. Nele, é comentado sobre medicamentos de livre dispensação que pertencem a outras classes farmacológicas, mas que possuem efeito antibiótico de médio e largo espectro. Todas estas informações preciosas foram baseadas em evidências científicas publicadas nas melhores revistas científicas do mundo. Acredito que este conteúdo, que me custou 20 anos de trabalho árduo, será de grande valor para os farmacêuticos e outros profissionais de saúde.

Nota do Editor/Autor: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

CONFLITO DE INTERESSES – Todas as marcas registradas e nomes comerciais de medicamentos foram citados nos textos para facilitar o aprendizado entre a teoria e a prática na farmácia e/ou drogaria. Não foi recebido nenhum valor financeiro de nenhuma indústria farmacêutica ou nutracêutica para citar seus produtos nesta obra. Portanto, não há conflito de interesses.

CARTA DO PRESIDENTE DO CRF/MS: PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA

Não somos e nem queremos ser médicos. Queremos ser farmacêuticos e que o nosso trabalho seja reconhecido.

A prescrição farmacêutica veio para regulamentar um ato farmacêutico executado pelos profissionais há muito tempo com outros nomes: indicação, orientação, automedicação responsável, conselho, etc.

Prescrição farmacêutica não é apenas PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS DE LIVRE DE PRESCRIÇÃO MÉDICA. É a orientação documentada que o paciente precisa para seguir seu tratamento; é a orientação da prescrição mal escrita pelo médico; é o estímulo a adesão do tratamento; é o encaminhamento para um profissional adequado, seja ele médico, dentista, nutricionista, educador físico, psicólogo, fisioterapeuta e tantos outros, cada um com a sua importância dentro do sistema de saúde.

Em resumo, prescrição farmacêutica é a autorização para que o farmacêutico exerça a sua profissão de forma digna e documentada. É bom para o farmacêutico que sai do anonimato; é bom para o paciente que recebe um documento e, com isso, teremos rastreabilidade; é bom para o médico e profissionais da saúde que terão um aliado no controle da saúde do seu paciente.

Mais uma vez afirmo: NÃO QUEREMOS OCUPAR ESPAÇO DE NINGUÉM, queremos apenas o que já é nosso por direito, queremos apenas a dignidade de trabalhar e registrar o nosso trabalho e, sobretudo, queremos a farmácia como ESTABELECIMENTO DE SAÚDE.

Ronaldo Abrão.

Pres. CRF/MS

SUMÁRIO

CLÍNICA E PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA

INTRODUÇÃO

O curso de farmácia possui diferentes disciplinas que, à primeira vista, parecem não se articular em uma unidade sistemática consistente. Pelo esquema abaixo, podemos ver que as disciplinas ensinadas, ao longo do curso, têm como objetivo comum o entendimento da farmacologia. E esta é a base para a prescrição de medicamentos. Sem entender química (geral, orgânica e inorgânica), fica muito difícil entender o mecanismo dos medicamentos.

QUÍMICA ORGÂNICA
Síntese de compostos orgânicos que possam ser utilizados como fármacos e incompatibilidade entre eles.
Possíveis reações orgânicas que possam ocorrer entre dois fármacos, administrados ao mesmo paciente no mesmo horário, produzindo um composto farmacologicamente inativo.

BIOQUÍMICA
Auxilia na compreensão do mecanismo de ação de inibidores enzimáticos utilizados como fármacos.
Ex.: captopril (inibe a ECA); digitálico (inibe a ATPase Na^+ - K^+); cafeína e outras xantinas (inibem a fosfodiesterase: enzima que metaboliza GMPc em GMP); finasteride (inibidor da 5α–redutase); toxina botulínica (inibe liberação de acetilcolina).

FISIOLOGIA
Compreensão do funcionamento dos órgãos.
Ex.: relação entre o sistema renina-angiotensina, hipertensão e fármacos anti-hipertensivos.

Por este motivo, o farmacêutico é um profissional indicado para prescrever medicamentos.

A prescrição de um medicamento é algo complexo e o prescritor tem que compreender que cada organismo é único. E cada caso é um caso. O mais difícil é o paciente entender isto. E a explicação didática que deve ser dada a ele é: os tipos sanguíneos. Existem tipos compatíveis e incompatíveis. E o mesmo ocorre com os medicamentos. O que pode ser bom para o seu vizinho, pode não ser bom para você. E também temos o contrário: um medicamento bom para uma doença, pode ser também bom para combater outras doenças. São os medicamentos de reciclagem.

“Medicamentos de Reciclagem” são aqueles com uso consagrado para uma doença, mas que é descoberto que tem ação para outra enfermidade diferente. Estes medicamentos podem economizar tempo e dinheiro, pois já foram testados e suas doses e contraindicações já são conhecidas. Muitas vezes os eventos adversos de um medicamento, no tratamento de uma doença, pode ter aplicação clínica para combater outras doenças para as quais precisamos de novos medicamentos, de forma rápida (Bernard, 2014). O exemplo prático é o verapamil (medicamento bloqueador de canais de cálcio usado para problemas de coração) que está sendo usado para evitar a degradação da cartilagem no caso da osteoartrite (Takamatsu et al., 2014). Nos capítulos deste livro, temos vários medicamentos de reciclagem. Outro exemplo é o anti-parasitário levamisol (conhecido comercialmente como Ascaridil®) que tem função imunoestimulante e consegue curar ulcerações bucais (aftas) e tonsilite.

QUAL O MEIO PROPÍCIO PARA UMA DOENÇA SE DESENVOLVER?

A nível molecular, a maioria das doenças ocorre em meio ácido (pH<7.0). Como, por exemplo:

Cárie dental – as bactérias da flora bucal liberam ácido láctico que destroem a hidroxiapatita dos dentes produzindo a cárie. Todo creme dental é uma espécie de sabão que eleva o pH bucal.

Câncer – as células cancerosas começam a produzir ácido láctico que é lançado para fora, destruindo a matriz de colágeno que as mantém fixas. Ao se libertarem, caem na corrente sanguínea e atingem novos locais produzindo as chamadas metástases.

Doenças virais – o vírus irá se instalar na célula e lançar seu material genético para ser multiplicado somente em pH 6.8 (levemente ácido).

Diarreia – algumas bactérias da flora intestinal ao produzir determinados ácidos orgânicos, tornam o meio mais propício para sua sobrevivência do que para outras espécies. E isto pode levar a uma liquefação das fezes.

Corrimento vaginal - as bactérias da flora vaginal liberam ácido orgânico que promovem o aparecimento do corrimento vaginal.

A gastrite é devido a liberação de ácido clorídrico pelas células parietais e a falta de proteção da mucosa gástrica. As demais doenças gástricas, como a úlcera, é provocada por este mesmo ácido. A esofagite (inflamação do esôfago) por refluxo gástrico, ocorre por causa do ácido clorídrico que é liberado do estômago e passa para o esôfago e órgãos adjacentes (boca, laringe, pulmão, etc...).

As aftas bucais são outro exemplo de pH abaixo de 7.0. As aftas são ulcerações que aparecem na mucosa bucal. As bactérias presentes na flora bucal, colonizam a área descontinuada da mucosa e não deixam cicatrizar facilmente e isto, em alguns casos, demora uma ou duas semanas.

Rara é a doença que se desenvolve em pH acima de 7.0.

Veja a seguir alguns fatos interessantes a respeito da produção de ácido pelo organismo humano:

a) 12000 to 15000 mEq de ácidos voláteis são produzidos, diariamente, pelo corpo e excretados como CO_2 pelos pulmões;

b) 1 mEq / kg / dia de ácidos não voláteis (ácido sulfúrico e ácido fosfórico) são produzidos, diariamente, pelo corpo e excretados pelos rins;

c) O pH dos fluidos do corpo é determinado pela quantidade de ácido produzido, a capacidade tamponante e a excreção do ácido pelos pulmões e rins;

Os mais importantes tampões do corpo humano são: hemoglobina, proteínas plasmáticas e bicarbonato.

O QUE OCORRE NO ORGANISMO COM A ADIÇÃO DE ÁCIDO EXTERNO? Por exemplo, tomar um refrigerante, café ou colocar vinagre na salada...

– **Café** **pH 5**

– **Vinagre** **pH 3**

– **Refrigerante** **pH 3,4**

• Primeiro, o ácido extracelular liga-se a tampões, tampões intracelulares e, em seguida, finalmente, os sais alcalinos nos ossos;

• PCO_2 é reduzida através da estimulação do centro respiratório;

• Finalmente, os rins aumentam a excreção de ácidos;

• Se todos esses mecanismos falharem, o paciente desenvolve acidemia, facilitando o aparecimento de doenças.

ADIÇÃO DE ÁCIDO AO ORGANISMO HUMANO: OS PERIGOS DOS REFRIGERANTES (pH ácido):

• Problemas Gastro Intestinais. O pH médio de refrigerante é de 3,4. Eles podem levar ao aparecimento úlcera gástrica;

• Problemas dentários. A acidez é forte o suficiente para dissolver dentes e ossos;

• Formação de pedra nos rins. Devido ao aumento de depósitos de cálcio nos rins;

• Diabetes e outras desordens de açúcar no sangue;

• Obesidade. xarope de milho com alta concentração de frutose – refrigerantes são bebidas açucaradas;

• Osteoporose. Ácido fosfórico, adicionados para dar gosto aos refrigerantes, está associado com a perda de cálcio;

• Baixo valor nutricional. Tem aditivos, como conservantes e corantes. Principalmente o corante AMARELO DE TARTRAZINA que pode desencadear crise de asma;

• Doenças Neurológicas e Adrenal por causa do excesso de cafeína.

Pergunta prática: Algumas pessoas gostam de tomar refrigerantes gelados depois de cada refeição, adivinhe qual é o impacto?

O corpo tem uma temperatura óptima de 37 °C para o funcionamento das enzimas digestivas. A temperatura do refrigerante frio é muito menor do que 37 graus Celcius, e muitas vezes, muito próximo a zero grau. Isto reduz a eficiência das enzimas e põe nosso sistema digestivo sob forte estresse que, como consequência digere menos comida. Na verdade, o alimento fica fermentado pelas bactérias da flora intestinal. Tais bactérias produzem gases com mau cheiro e toxinas que são absorvidos no intestino, e irão circular no sangue e ser entregue a todo o corpo.

TRANSTORNO ÁCIDO-BASE

Acidemia: abaixo do pH normal do sangue arterial.

Alcalemia: acima do pH normal do sangue arterial.

ACIDOSE: um processo que tende a acidificar fluidos corporais. Pode resultar de disfunção metabólica ou respiratória ou resposta compensatória. Exemplo:

a) Acidose láctea - Condição fisiológica caracterizada pelo excesso de produção de ácido láctico, sua subutilização e pH baixo nos tecidos do corpo e sangue. É a causa mais comum de

acidose metabólica em pacientes hospitalizados. Sinais e sintomas: vômito, náusea, hiperventilação, ansiedade, dor abdominal, letargia, anemia severa, hipotensão, batimento cardíaco irregular e taquicardia. A acidose láctea é caracterizada por níveis de lactato >5 mmol/L e pH sérico < 7,35 (Luft, 2001). Esta doença pode ser causada por uso normal de metformina e intoxicação por metformina em tentativas de suicídio (Fimognari et al., 2006; Yang et al., 2009), intoxicação por salicilato (Bartels and Lund-Jacobsen, 1986) e do antiviral fialuridina (McKenzie et al., 1995). O tratamento é feito com dicloroacetato que é utilizado na clínica há mais de 30 anos tanto para acidose láctea quanto para tratar patologias mitocondriais (Aynsley-Green et al., 1984; De Vivo, 1993; Kuroda et al., 1986, Stacpoole et al., 1997; 2008).

b) Acidose hiperclorêmica - Condição fisiológica causada pela queda dos níveis de bicarbonato, e um aumento da concentração de cloreto plasmático. Este fato pode acontecer com diarreia severa. Se a diarreia for acompanhada de vômito, pode ocorrer alcalose hipoclorêmica (pH arterial maior que 7,5). O excesso de vômito (sem diarreia) pode causar também a alcalose hipoclorêmica. Nesses casos, os rins compensam a perda de cloreto mediante a conservação de bicarbonato.

ALCALOSE: um processo que tende a alcalinizar fluidos corporais e podem levar a alcalemia. Pode resultar de disfunção metabólica ou respiratória ou resposta compensatória.

A acidose e alcalose podem ou não estar associadas com o pH anormal na mesma direção.

TRANSTORNO ÁCIDO BASE

TRANSTORNO ÁCIDO-BASE SIMPLES DE ÁCIDO: quando há apenas um distúrbio primário

TRANSTORNO ÁCIDO-BASE MIXTO: quando existem duas ou mais desordens primárias presentes ao mesmo tempo.

Outro meio propício para uma doença se desenvolver é a falta de estrutura ao paciente. Um paciente de 60 anos de idade, com câncer, residindo no interior de Minas Gerais, que percorre 600 km (viagem ida e volta) com o objetivo de fazer quimioterapia em Belo Horizonte, não irá melhorar. O desgaste da viagem irá proporcionar um ambiente propício para a doença se propagar muito rápido. Vi vários casos assim. E nenhum médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde para alertar os parentes ou cônjuges da situação grave.

Um paciente que espera horas por uma junta médica atendê-lo, e recebe um comunicado que terá que ser atendido por mais um médico 5 dias depois, não ficará bem de saúde. A tensão nervosa causada pela espera e pela dúvida constante é algo muito complicado. Isso agrava a condição patológica e psíquica do paciente.

Lembrando que o paciente tem que ser tratado com o devido respeito. Um profissional de saúde estressado e demasiado cansado não irá atender bem às pessoas.

Nomenclatura comum das doenças:

Doenças inflamatórias recebem o nome do órgão + a terminação “ite”:

Exemplo: inflamação das articulações – artrite

Inflamação da vagina – vaginite

Inflamação dos ouvidos – otite

Doenças não inflamatórias recebem o nome do órgão mais a terminação “ose”.

Exemplo:

Vaginose

Artrose

REFERÊNCIAS

Aynsley-Green A, Weindling AM, Soltész G, Ross B, Jenkins PA. Dichloroacetate in the treatment of congenital lactic acidosis. J Inherit Metab Dis. 1984;7: 26.

Bartels PD, Lund-Jacobsen H. Blood lactate and ketone body concentrations in salicylate intoxication. Hum Toxicol. 1986; 5: 363-6.

Bernard NJ. Osteoarthritis: Repositioning verapamil—for Wnt of an OA treatment. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10: 260.

De Vivo DC. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. Brain Dev. 1993; 15:1-22.

Fimognari FL, Pastorelli R, Incalzi RA. Phenformin-induced lactic acidosis in an older diabetic patient: a recurrent drama (phenformin and lactic acidosis). Diabetes Care. 2006; 29: 950-1.

Kuroda Y, Ito M, Toshima K, Takeda E, Naito E, Hwang TJ, Hashimoto T, Miyao M, Masuda M, Yamashita K, et al. Treatment of chronic congenital lactic acidosis by oral administration of dichloroacetate. J Inherit Metab Dis. 1986; 9: 244-52.

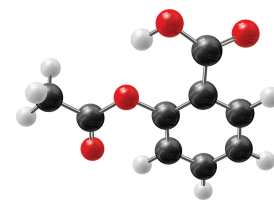
Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol. 2001; 12 Suppl 17: S15-9.

McKenzie R, Fried MW, Sallie R et al. (1995). Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1985; **333**: 1099–1105.

Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbanis MD, Cannon SL, Kerr DS. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. Arch Dis Child. 1997; 77: 535-41.

Stacpoole PW, Kurtz TL, Han Z, Langaee T. Role of dichloroacetate in the treatment of genetic mitochondrial diseases. Adv Drug Deliv Rev. 2008; 60: 1478-87.

Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Sakai T, Ishiguro N, Ohno K. Verapamil protects against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/â-catenin signaling. PLoS One. 2014; 9: e92699.

Yang PW, Lin KH, Lo SH, Wang LM, Lin HD. Successful treatment of severe lactic acidosis caused by a suicide attempt with a metformin overdose. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2009; **25**: 93–7.

CAPÍTULO

1

ASSISTÊNCIA PRIMÁRIA À SAÚDE

1.1 - INTRODUÇÃO

No capítulo III, artigo 15, parágrafo VIII, do antigo "Código de Ética Farmacêutica" de 1996 estava escrito: "é dever do farmacêutico: aconselhar ou prescrever medicamentos de livre dispensação nos limites de atenção primária à saúde". Vamos começar este livro com os conceitos básicos para que todos os leitores (estudantes ou profissionais) possam entender.

O QUE É ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE?

Se define a atenção ou assistência primária à saúde como a "assistência sanitária essencial baseada em métodos e tecnologias práticas, cientificamente fundamentadas e socialmente aceitas, que são colocadas ao alcance de todos os indivíduos e famílias da comunidade mediante sua plena participação e a um custo acessível em todas e cada uma das etapas de seu desenvolvimento com um espírito de auto-responsabilidade e auto-determinação" (*Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud*; Alma-Ata, Unión Soviética (serie de publicaciones Salud para Todos, No. 8, pp. 6-12; OMS & UNICEF, 1978) (Haggerty et al., 2007; Parker et al., 1976; Walt & Vaughan, 1982).

1.2 - AUTO-MEDICAÇÃO

Estudos realizados na Europa e nos EUA revelam que entre 50% e 90% das doenças são inicialmente tratadas com automedicação; e somente um terço da população com algum mal-estar ou enfermidade consulta o médico (Balbani et al., 1996).

Mota e colaboradores afirmam que a automedicação no século XXI será algo crescente e inevitável no mundo inteiro. Este tipo de conduta possui um papel muito relevante na saúde pública, seja diminuindo gastos para o governo ou aumentando os custos orçamentários e, caso não esteja bem orientada, pode tornar-se um problema grave de saúde (Mota et al., 2000).

O Farmacêutico, na farmácia, é o único profissional habilitado a informar sobre o uso ou não de medicamentos, quando na ausência da consulta médica. Diminuindo, assim, os possíveis efeitos adversos e o uso desnecessário de antibióticos.

1.3 - MEDICAMENTOS DE LIVRE DISPENSAÇÃO ou OTCs

São medicamentos vendidos sem retenção de receita médica. Também chamados

de OTCs (do inglês: OVER THE COUNTER, ou seja, vendidos SOBRE O BALCÃO). Veja a seguir a lista dos OTCs:

Medicamentos de Venda sem Exigência de Prescrição Médica

I. Profiláticos da cárie.

II. Anti-sépticos bucais.

III. Soluções isosmóticas, de cloreto de sódio, para uso oftalmológico.

IV. Produtos para uso oftalmológico, com ação emoliente ou protetora. Soluções isosmóticas de cloreto de sódio.

V. Antiácidos simples, antiácidos com antifisépticos ou carminativos. Antifisépticos simples e carminativos (=antiflatulento).

VI. Colagogos e coleréticos.

VII. Laxantes suavizantes e emolientes. Laxantes incrementadores do bolo intestinal.

VIII. Absorventes intestinais.

IX. Digestivos contendo exclusivamente enzimas.

X. Suplementos dietéticos com vitaminas. Suplementos dietéticos proteicos. Produtos para dietas especiais.

XI. Tônicos e reconstituintes para uso oral.

XII. Vitamina B1, Vitamina B6 , Vitamina C. Associações de Vitamina B1 com até três Vitaminas do Complexo B. Complexo B. Associações do Complexo B com até outras três Vitaminas. Polivitamínicos com cinco ou mais vitaminas. Polivitamínicos com minerais.

XIII. Hidratantes eletrolíticos orais.

XIV. Preparações contendo ferro.

XV. Emolientes e protetores da pele e mucosas. Ceratolíticos e ceratoplásticos. Agentes cicatrizantes, adstringentes e rubefacientes. Anti-sépticos e desinfetantes.

XVI. Analgésicos não narcóticos.

XVII. Balsâmicos e mucolíticos. Ungüentos percutâneos. Inalantes tradicionais.

XVIII. Antiinflamatórios não esteroidais de uso tópico.

XIX. Produtos fitoterápicos.

Portanto, estes são os medicamentos/produtos cuja dispensação prescinde de prescrição médica, pelo que o farmacêutico pode vendê-los sem a mesma.

1.4 - A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO SEGUNDO A OMS

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Farmacêutico, freqüentemente, constitui a **única** forma de informação para o **paciente que se automedica**, por isso sua intervenção é fundamental para, o melhor uso de medicamentos (Balbani et al., 1996).

1.5 - QUEM PODE PRESCREVER MEDICAMENTOS NO BRASIL?

O médico, o médico veterinário e o dentista. O farmacêutico, de acordo com a resolução nº 586, publicada no DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO em 25 de setembro de 2013, pode realizar prescrições básicas de medicamentos sem tarja e, desde que haja diagnóstico médico prévio, os medicamentos com tarja.

1.6 - O QUE É RECEITA?

Na prática, são instruções (não cirúrgicas) escritas por um profissional de saúde (médico, dentista, farmacêutico ou veterinário) descrevendo a forma e a dosagem de um medicamento a ser usado por um paciente. Estas instruções escritas precisam de algumas normas de acordo com o grau de periculosidade do medicamento, do tipo de paciente, dentre outros.

A Portaria 344/98 define receita como:

"Receita - Prescrição escrita de medicamento, contendo orientação de uso para o paciente, efetuado por profissional legalmente habilitado, quer seja de formulação magistral ou de produto industrializado."

1.6.1- TIPOS DE RECEITA

Os tipos de receitas variam de acordo com o tipo do medicamento (ou substância), ou seja, de acordo com a restrição ao uso e o grau de periculosidade do medicamento. Temos os seguintes tipos:

Receita simples (que na verdade pode ser branca ou não): é utilizado para a prescrição de medicamentos anódinos e medicamentos de tarja vermelha com os dizeres "venda sob prescrição médica", e segue as regras descritas na lei 5.991 / 73.

Receita de Controle Especial (conhecida com Receita branca carbonada): é utilizado para a prescrição de medicamentos de tarja vermelha com os dizeres "venda sob prescrição médica - só pode ser vendido com retenção da receita", como substâncias sujeitas a controle especial, substâncias retinoicas de uso tópico, substâncias imunossupressoras, substâncias anti-retrovirais, substâncias anabolizantes, antidepressivos etc. Este tipo de receituário segue, além da lei 5.991/ 73, a Portaria nº 344/98 da ANVISA e têm na sua maioria os medicamentos da lista C1.

Receita azul ou Receita B: É um impresso especial, padronizado, na cor azul, contendo a sigla do estado e a letra "B" em destaque.

Seu formato é retangular e de tamanho reduzido, diferente de todas as demais receitas citadas.

É usada para prescrição de medicamentos ou drogas com tarja preta, os quais exige um rigoroso controle, onde as substâncias pertencem às listas B1 e B2.

A notificação de Receita somente poderá conter um produto farmacêutico da relação B.

Receita amarela ou Receita A: A notificação A é impressa em papel amarelo, contendo a sigla do estado e a letra "A" em destaque.

A Notificação de Receita somente poderá conter um produto farmacêutico da lista de substâncias da relação A.

Seu formato é retangular e de tamanho reduzido, igual no tamanho das receitas B.

A denominação foi dada porque são todos potentes analgésicos (derivados da morfina).

Receita Especial para Lista C2 (retinoides de uso sistêmico): A Notificação de Receita Especial é de cor branca e é utilizada para prescrição de medicamentos a base de substâncias constantes da lista "C2" (retinoides de uso sistêmico). Ele tem um símbolo indicativo: no caso da prescrição de retinoicos deverá conter um símbolo de uma mulher grávida, recortada ao meio, com a seguinte advertência: "Risco de graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto".

1.7 - O ATENDIMENTO PRIMÁRIO À SAÚDE NA PRÁTICA DA FARMÁCIA

Um dos aspectos da assistência primária é que os pacientes vêm diretamente da rua. Assim, algumas pessoas com dor de garganta estarão com amigdalite. Outras, podem estar com câncer de esôfago.

Os pacientes chegam da rua, de maneira não selecionada, com o que é chamado de problema não-diferenciado. A queixa do paciente pode ser cansaço. Durante a anamnese, o farmacêutico tem que obter dados suficientes para partir do provável "cansaço" para o que realmente está acontecendo com aquele paciente.

1.7.1 - ANAMNESE (OU ANAMNÉSIA)

É a informação que é obtida pelo profissional de saúde através de perguntas

específicas feitas ao paciente. É feita da cabeça para os pés e de dentro para fora.

O processo de anamnese começa com uma pergunta abrangente e rapidamente passa para o âmbito específico. Se o paciente está se queixando de "dor de estômago", então o farmacêutico deve perguntar onde exatamente é a dor.

1.7.2 - PROBLEMAS QUE MAIS APARECEM NA ASSISTÊNCIA PRIMÁRIA

PERDA DE PESO – Se um paciente de 80 quilos perdeu 20kg (vinte quilos) em seis meses sem fazer dieta, esse pode ser um motivo de preocupação. Todas as possibilidades podem ser consideradas: da depressão ao câncer, passando pelo HIV. Em muitos casos, a causa nunca poderá ser identificada apenas com uma anamnese na farmácia e/ou drogaria;

FADIGA – É aguda ou crônica? A fadiga aguda pode representar desde a pura e simples falta de descanso suficiente até problemas com medicamentos. A fadiga que dura mais de 6 meses é considerada crônica. Entretanto, menos de 5% dos pacientes atendem aos critérios oficiais de **Síndrome da Fadiga Crônica.**

TONTEIRA – Onde a tonteira parece afetar o paciente? Na cabeça ou no corpo? Um dos primeiros passos é identificar o tipo de tonteira. Pode ser vertigem, que é a sensação de que os objetos estão se movendo ou inclinando. A tonteira pode ser prenúncio do desmaio. Pode ser sentida como um problema de equilíbrio ou de falta de firmeza ao ficar de pé ou andar. Também existem outros tipos de tonteira e ela pode ir e vir ou durar longos períodos.

TOSSE – É a expulsão súbita e forçada de ar dos pulmões, através da boca. É considerada crônica se durar mais de 3 semanas. As variedades incluem: gotejamento pós-nasal (presença de catarro no fundo da garganta) (Figura 7.10), sintomas semelhantes aos da asma, tosse relacionada a azia ou problemas relacionados a outras causas (como o uso de determinados medicamentos como o captopril).

DOR NO PEITO - É súbita e aguda o suficiente para o paciente não poder esperar pela consulta regular durante o horário comercial? Esse tipo de sintoma é chamado de dor no peito emergente. A dor no peito, em geral, é causada por uma distensão muscular, azia ou algum outro problema relativamente secundário; mas também pode ser sinal de um ataque cardíaco. Deve-se determinar se o problema é secundário ou uma possível ameaça à vida do paciente. Neste último caso, o paciente deve ser encaminhado com urgência para o médico especialista.

1.7.3- COMO FAZER A ANAMNÉSIA?

A) Identificação do paciente

B) Queixa Principal

C) Interrogatório Sintomatológico:

- Alimentação (ingere comida gordurosa? Ingere verduras e legumes?)
- Habitação? O local onde reside é úmido ou seco? Fica fechado por todo o dia?
- Pratica atividades físicas?
- Vícios (uso de álcool, fumo, drogas, etc.)
- Condições Sócio-Econômicas e Culturais (Como vai o trabalho? Qual a ocupação atual e anterior? Ambiente de trabalho é muito seco ou muito úmido? Possui ar condicionado?)
- Vida conjugal (solteiro, casado, divorciado? Tem filhos?)
- Doenças Crônicas? (diabetes, hipertensão, etc.)
- Fez alguma cirurgia?
- Tem alguma alergia?
- Algum caso de internação?
- Antecedentes Pessoais (fisiológicos e patológicos);

- Familiares (saúde dos pais, irmãos, cônjuge, filhos).
- Sintomas Gerais: febre, astenia (=fraqueza), alteração de peso, sudorese, calafrios, pruridos, alteração de revestimento cutâneo, alteração do desenvolvimento físico.

Todas estas informações devem ser anotadas com o nome, endereço e telefone do paciente.

Muitas perguntas podem levar a nenhuma conclusão. Isso não é ruim, pois excluir possibilidades da lista de doenças potenciais é um avanço.

1.8 - O QUE É DOENÇA?

É uma condição anormal, composta de sinais e/ou sintomas específicos, que afeta o organismo (seja animal ou vegetal). É, frequentemente, interpretada como uma condição médica associada.

Em uma visão geral, a maioria das doenças ocorre em meio ácido (pH < 7,0). Veja os exemplos a seguir:

Cárie dental – as bactérias da flora bucal liberam determinados ácidos orgânicos, que destroem a hidroxiapatita dos dentes, produzindo a cárie. Todo creme dental é uma espécie de sabão que eleva o pH bucal.

Câncer – as células cancerosas começam a produzir ácido láctico que é lançado para fora, destruindo a matriz de colágeno que as mantém fixas. Ao se libertarem, caem na corrente sanguínea e atingem novos locais produzindo as chamadas metástases.

Doenças virais – o vírus irá se instalar na célula e lançar seu material genético para ser multiplicado somente em pH 6.8 (levemente ácido).

Diarreia – algumas bactérias da flora intestinal ao produzir determinados ácidos orgânicos, tornam o meio mais propício para sua sobrevivência do que para outras espécies. E isto pode levar a uma liquefação das fezes.

Corrimento vaginal - as bactérias da flora vaginal liberam ácidos orgânicos que promovem o aparecimento do corrimento vaginal.

A gastrite é devido a um excesso de liberação de ácido clorídrico pelas células parietais. As demais doenças gástricas como a úlcera gástrica é provocada por este mesmo ácido. A esofagite (inflamação do esôfago) por refluxo gástrico, ocorre por causa do ácido clorídrico que é liberado do estômago e passa para o esôfago e órgãos adjacentes (boca, laringe, pulmão, etc...).

As aftas bucais são outro exemplo de pH abaixo de 7.0. As aftas são ulcerações que aparecem na mucosa bucal. As bactérias presentes na flora bucal, colonizam a área descontinuada da mucosa e não a deixam cicatrizar facilmente. Por esta razão, em alguns casos, a cicatrização demora uma ou duas semanas.

Rara é a doença que se desenvolve em pH acima de 7.0.

1.8.1 - SINTOMAS E SINAIS

Os sintomas são do que o paciente se queixa;

Os sinais são o que você encontra no exame (o que você vê).

1.8.1 - OS 4 SINAIS VITAIS

a) pulso;

b) pressão arterial;

c) temperatura;

d) respiração.

1.8.1.a – PULSO

O pulso (ou frequência cardíaca) é medido no punho, no pescoço, nas têmporas, na virilha, atrás dos joelhos, ou no peito do pé. Nessas áreas, a artéria passa perto da pele. Para medir o pulso no punho, coloque os dedos indicador e médio sobre o lado de dentro do punho oposto, abaixo

da base do polegar. Pressione firmemente com os dedos esticados até que sinta o pulso. Para medir o pulso no pescoço, coloque os dedos indicador e médio imediatamente ao lado do pomo-de-adão, na parte macia e oca. Pressione firmemente até localizar o pulso. Quando achá-lo, conte os batimentos por um minuto (ou por 30 segundos e multiplique por 2). Isso lhe dará os batimentos por minuto.

Como se preparar para o exame: se o objetivo for determinar a frequência cardíaca em repouso, o paciente deve ter descansado por pelo menos 10 minutos. Já a frequência cardíaca em exercício é obtida enquanto o paciente se exercita.

O que se sente durante o exame: uma leve pressão dos dedos.

Motivos pelos quais o exame é realizado: o exame é útil para a monitorização das condições médicas. Em situações de emergência, a frequência cardíaca pode ajudar a determinar se o coração do paciente está batendo. Durante a prática de exercícios, ou logo após, a frequência cardíaca pode fornecer informações sobre o nível de aptidão física e sobre as condições de saúde da pessoa.

Convenciona-se como frequência normal no **ser humano** uma frequência cardíaca entre 60 e 100 **batimentos por minuto**. A partir de 100, inclusive, considera-se que há taquicardia. Abaixo de 60 é considerado bradicardia.

A frequência normal no adulto é em torno de 72 bpm

1.8.1.b – PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial normal:

120/80

130/70

90/60

Quando a diferença entre a mínima e a máxima é grande, o farmacêutico deve aconselhar o paciente a consultar um cardiologista para verificar a existência de "sopro" no coração.

Pressão alta (hipertensão):

PA sistólica (pressão máxima) > 139

PA diastólica (pressão mínima) > 89

Pressão baixa (hipotensão):

PA sistólica (pressão máxima) < 100

PA diastólica (pressão mínima) < 60

Estas medidas correspondem a uma média geral da população. Existem poucas pessoas que a pressão arterial normal é 100/60 e quando a medida está em 120/80 (considerada normal para a maioria), estes pacientes descrevem sintomas desagradáveis. Na maioria dos casos, a pressão alta não apresenta sintomas e, por esta razão, ela deve ser medida sempre e anotada com data e hora.

1.8.1.c – TEMPERATURA

TEMPERATURA DO CORPO HUMANO:

Através de eficientes mecanismos nosso corpo tem sua temperatura **central** mantida constante, tendo uma pequena variação de apenas ± 0,6°C (exceto em situação febril).

Um ser humano pode permanecer nu em uma faixa de temperatura ambiente entre 13°C a 70 °C e, mesmo assim, sua temperatura corporal é mantida praticamente constante.

Ao contrário da temperatura **central**, a temperatura **cutânea** varia conforme a temperatura ambiente.

A temperatura central média de um ser humano fica na faixa de 36,7°C e 37°C, quando medida na boca. Porém pode variar quando se pratica atividades físicas intensas ou quando se está exposto a temperaturas ambientais severas.

Figura 1.1 - Termômetro mostrando escala de temperatura em Celcius (°C).

Uma ampla gama de temperaturas normais é encontrada em várias partes do organismo humano (Laupland, 2009):

Temperatura sob o braço (axilar) ou na orelha é de ou ao longo de 37,2 ° C (99,0 ° F)

Temperatura na boca (por via oral) é igual ou mais de 37,7 °C (99,9 °F) (Barone, 2009).

Temperatura no ânus (reto / retal) está por volta de 37,5-38,3 ° C (99,5-100,9 ° F) (Axelrod & Diringer, 2008; Laupland, 2009)

A febre ocorre quando estas temperaturas estão acima de certo ponto (veja tabela 1.1).

Tabela 1.1 - Classificação de temperatura corporal

	Classificação de Temperatura
……..	Interior do organismo (retal, esofágica, etc.)
Hipotermia	<35.0°C (95.0°F)[Marx, 2006]
Normal	36.5–37.5°C (97.7–99.5°F)[Hutchinson, 2008]
Febre	>37.5–38.3°C (99.5–100.9°F)[Axelrod & Diringer, 2008; Laupland, 2009]
Hipertermia	>37.5–38.3°C (99.5–100.9°F)[Axelrod & Diringer, 2008; Laupland, 2009]
Hiperpirexia	>40.0–41.5°C (104.0–106.7°F)[Trautner et al., 2006]

Nota: A diferença entre febre e hipertermia é o mecanismo.

1.8.1.d – RESPIRAÇÃO

A respiração é o processo que movimenta o ar para dentro e para fora dos pulmões. Ela é um sinal vital. Se uma vítima de acidente está inconsciente, a respiração pode ser vista com o auxílio de um espelho perto do nariz ou da boca. Se a pessoa estiver viva, a imagem do espelho ficará embaçada.

1.8.1.e – O QUINTO SINAL VITAL: DOR

Alguns especialistas consideram a dor como um quinto sinal vital (Lynch, 2001; Mularski, 2006). Alguns capítulos deste livro serão dedicados ao gerenciamento da dor.

Dor - investigar início, intensidade, localização, duração, periodicidade, fatores que melhoram ou pioram, extensão;

Deformidades - investigar localização, mecanismo, progressão, associação dolorosa;

Incapacidade Funcional - investigar causa, localização, extensão, diminuição da amplitude articular, sinais dolorosos associados, debilidade muscular;

Alguns sintomas - tontura, falta de tato, dispneia (dificuldade na respiração), deformidade, incapacidade, etc.

1.9 - HISTÓRICO DO PACIENTE (ANAMNÉSIA ou ANAMNESE)

Determine o sintoma (exemplo: depressão = tristeza profunda e crônica);

Quando começou a sentir os sintomas? Na época em que começou a sentir os sintomas, o que aconteceu? Foi sequestrado? Assaltado? Morreu alguém da família?

Use o sintoma guia como fio condutor da história;

Estabeleça relações com outras queixas (exemplo: Sente ansiedade? Angústia? Irritação nervosa por coisas fúteis alimentando a raiva por dias? Insônia? Ideias de morte e suicídio?);

Verifique se a história referida tem início, meio e fim.

1.9.1 - EXAME FÍSICO

O exame físico deve ser feito com boa iluminação, em local adequado e dispondo de instrumentos adequados para cada tipo de avaliação.

a) Inspeção

b) Palpação

c) Testes Específicos

1.9.2 - INSTRUMENTOS USADOS PARA O EXAME FÍSICO:

- *Estetoscópio
- *Esfigmomanômetro (Instrumento utilizado na medição da pressão arterial)
- *Abaixador de língua (ou cataglosso)
- *Lanterna
- *Termômetro
- Martelo Neurológico
- Diapasão
- *Fita Métrica
- *Alfinete
- *Algodão
- Tubos de Ensaio com água quente e fria

* Instrumentos mais comuns para o atendimento primário à saúde.

1.9.3.a – INSPEÇÃO

Pode ser panorâmica ou localizada;

Deve ser feita com boa iluminação;

A região a ser examinada deve estar desnuda;

Deve-se ter conhecimento das superfícies corporais;

Inspeção frontal e tangencial.

OBJETIVOS DA INSPEÇÃO:

a) Procurar sinais que significam desvios da estrutura, da função e ainda problemas secundários;

b) Pontos importantes a serem avaliados (olhos, pele, ouvidos, sistema respiratório, exame neurológico, etc.).

INSPEÇÃO DE SINAIS:

Quando você olhar nos olhos dos pacientes é importante saber:

O movimento dos olhos é adequado?

As pupilas reagem à luz?

As córneas estão normais? (veja o exemplo a seguir)

Doença de Wilson: caracterizada pelo depósito de pigmentos de cobre de cor marrom dourado na periferia da córnea (chamados de aneis de Kayser-Fleischer). Veja figura 2.1;

Aumento de cobre na urina e aumento nos níveis hepáticos de cobre;

Diminuição da ceruloplasmina sérica.

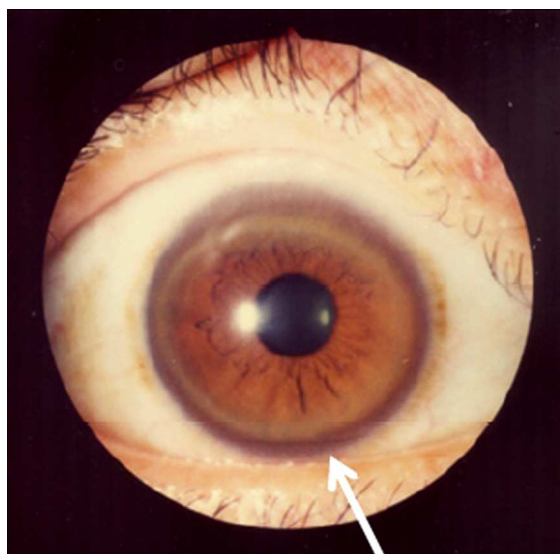



Figura 2.1 - Anel de Kayser-Fleischer (Doença de Wilson) – anel de cor marrom indicado pela seta – foto gentilmente cedida pelo Dr. Hiroko Kodama, Department of health Dietetics, Teikyo Heisei University, Toshima-ku, Tokyo, Japão.

Sinais e sintomas da Doença de Wilson:

• Alterações neurológicas são:

- Mudanças de Personalidade
- Rigidez
- Tremor
- Disfagia
- Convulsões ou espasmos
- Disartria (dificuldade para movimentar as articulações)

• Alterações hepáticas:

- Cirrose
- Colestase (detenção, devida a causas diversas, do fluxo biliar)
- Hepatite

• Artropatia ocorre em 50% dos pacientes

Outro sinal da Doença de Wilson é a cor das mãos. Elas ficam amarelas devido ao problema de fígado (paciente hepatopata ou doente do fígado). Veja figura 3.1.

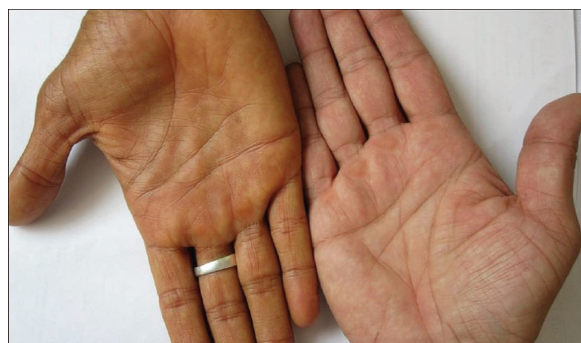



Figura 3.1 - Um exemplo de sinal: carotenemia (mão amarela). Foto gentilmente cedida pelo Dr. Sandeep Julka, Department of Endocrinology, Synergy Hospital, Indore, Madhya Pradesh, Índia.

Carotenemia (mão com coloração amarela) é uma condição clínica caracterizada por pigmentação amarela da pele (xantoderma) e aumento dos níveis de beta-caroteno no sangue. Na maioria dos casos, a condição ocorre pelo consumo prolongado e excessivo de alimentos ricos em caroteno, como cenoura, abóbora e batata-doce (Hoerer et al., 1975). Muitos indivíduos com diabetes têm níveis elevados de caroteno no soro, mas apenas 10% desses indivíduos apresentam coloração amarelada da pele. Carotenemia pode estar relacionada com os hábitos alimentares restritos, hiperlipidemia, ou um defeito na conversão de caroteno em vitamina A no fígado (Rabinowitch, 1928;.. Julka et al, 2013). O paciente com doença de Wilson pode ter este sinal: mão amarela (que indica problema hepático).

Tratamento (Doença de Wilson):

Até 1951 a Doença de Wilson era fatal. Então, descobriu-se que um quelante (D-penicilamina) usado para intoxicação com

arsênico (trióxido de **arsênio As_2O_3**), aumentava a excreção urinária de cobre, resultando na reversão do tremor e rigidez da doença.

D-Penicilamina (não confunda com penicilina). É um metabólito da penicilina, sem propriedades antibióticas.

A dose em pacientes maiores de 5 anos de idade é de 1g/dia v.o. em duas ou quatro doses fracionadas com o estômago vazio (as crianças menores devem receber 0,5g/dia). Os pacientes tem que receber piridoxina (vitamina B6) em dose única de 25mg/dia v.o. e devem reduzir o mínimo a ingestão de alimentos ricos em cobre (por exemplo, mariscos, chocolate, fígado, nozes e cogumelos), todavia não é obrigatório seguir estritamente uma dieta pobre em cobre.

Associado com a D-penicilamina, pode ser usado Sulfato de Zinco (100 mg por dia). O zinco inibe a absorção de cobre no trato gastrointestinal;

Pode ser receitado um colagogo (medicamento que induz a secreção biliar).

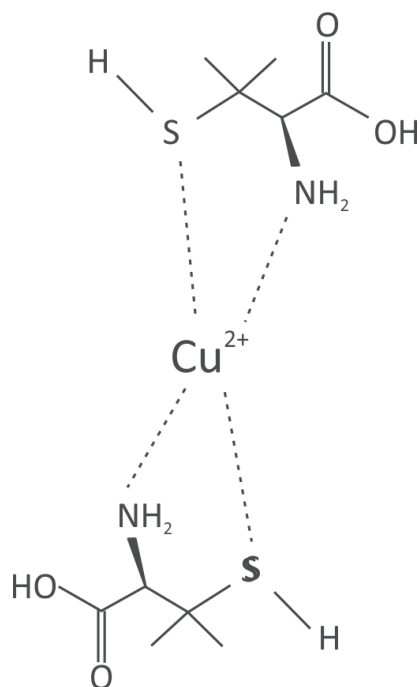



Figura 4.1 - Efeito quelante de moléculas de D-penicilamina ao redor de íon cobre (Cu^{2+}).

Outro exemplo de sinal na pele:

Pápulas pruríticas, mostradas na figura 5.1, apareceram depois que um corretor de imóveis visitou uma casa que tinha vários animais de estimação (gatos e cachorros). O que podem ser?

Figura 5.1: pápulas pruríticas

São picadas de pulgas! Picadas de pulgas apresentam como pápulas prurídicas sobre a superfície exposta da pele, especialmente em extremidades inferiores e tornozelos, genitais, axilas, etc. A coceira é o resultado de uma substância anticoagulante da saliva da pulga que é injetada antes do sangue ser sugado;

Pulgas de cachorros e gatos (*Ctenocephalides canis e Ctenocephalides felis)* e pulgas de ratos (*Xenopsylla cheopis)* se alimentam do sangue de seres humanos e outros animais de sangue quente*;*

Pulgas são vetores de organismos causadores de doenças, incluindo *Yersinia pestis* (peste), *Rickettsia typhi* (tifo), *Rickettsia felis, and Bartonella henselae* (doença da coceira de cachorro);

Areas afetadas pelas picadas devem ser limpas. Compressas secas e corticosteroides tópicos podem ajudar a diminuir a coceira. Antibióticos devem ser usados somente em caso de superinfecção, o qual ocorre devido a uma coceira intensa;

O ambiente deve ser limpo e fumigado, especialmente as áreas onde ficam os animais de estimação.

CURIOSIDADES SOBRE AS PULGAS: Pulgas medem de 2 a 3 mm de comprimento, mas podem pular até 20,3 cm verticalmente e até 40,6 cm horizontalmente;

Depois de se alimentar de sangue, a fêmea põe seus ovos, e pode pôr até 2.000 ovos durante sua vida;

Para cada pulga vista, existem de 10 a 100 pulgas na área provável a ser mordida; sendo que talvez apenas um membro de uma família é visto (Azad et al., 1997; Hutching & Burnett, 1993; Sousa, 1997; Williamson, 1995).

PREVENÇÃO CONTRA PICADA DE INSETOS (pulgas, pernilongos, mosquitos, etc..): uma patente registrada nos EUA mostra uma fórmula interessante, por via oral, para prevenir picadas de insetos contendo: tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido pantotênico (vitamina B5), piridoxina (vitamina B6), ácido fólico ou folato (vitamina B9), cianocobalamina (vitamina B12), colina, inositol, d-biotina, ácido paraaminobenzóico e lecitina. O cheiro exalado pela pele é um bom repelente de insetos. (Sarah, 2006). A fórmula que mais aproxima desta, é o Complexo B da Bayer (marca Beneroc®) – tomar 3 ou 4 comprimidos antes de ir pescar, ou então, o Protexid® (www.protexid.com.br) - tomar duas cápsulas por dia.

Várias espécies de insetos voadores e rastejantes, incluindo mosquitos, carrapatos, moscas, mosquitos e pulgas picam seres humanos. Esses insetos transmitem mais de 100 bactérias, protozoários, parasitas, e riquetsioses para os seres humanos em todo o mundo. Os mosquitos transmitem mais doenças para os seres humanos do que qualquer outro inseto, e são os vetores responsáveis pela transmissão de várias formas de encefalite viral, febre amarela, dengue, filariose bancroftiana, e poliartrite epidêmica; mais de 700 milhões de pessoas são infectadas anualmente. A malária, que é transmitida pela picada de um mosquito infectado com o protozoário *Plasmodium* sp., é responsável por 3 milhões de mortes por ano (Fradin, 1998).

Outro exemplo de sinal: síndrome da unha branca ou leuconiquia

Figura 6.1 - Leuconiquia estriada (faixas brancas ao longo da unha) e punctata (pontos brancos).

Unhas não são apenas um aspecto importante da aparência externa; elas também são espelhos da constituição interna e estado nutricional. Alterações das unhas por causa de deficiências nutricionais são, em sua maioria, pequenas e não-específicas. Muitas vezes, é difícil suspeitar de um estado de deficiência nutricional apenas observando alterações nas unhas (Seshadri & De , 2012).

Síndrome da Unha Branca pode ser também chamada de **leuconiquia** que é classificada em parcial, total, estriada, transversal e punctata. As mais comuns são a **punctata** (consiste em um ou mais pontos brancos na unha) e a **estriada** (constituindo de faixas brancas ao longo da unha), mostradas na figura 6.1. Estas duas indicam possível deficiência de vitamina B6 no organismo da pessoa. A deficiência desta vitamina além de deixar a unha com manchas brancas, pode também deixa-las quebradiças. A leuconiquia total pode ocorrer quando o paciente tem problemas de coração, problemas renais, pneumonia, hipoalbuminemia, envenenamento por arsênico e falta de vitamina B6 (Cashman & Sloan, 2010; Jacobsen et al., 2012; Seshadri & De, 2012).

Sinais (boca):

A examinar a boca do paciente, o profissional de saúde poderá encontrar sinais que possam indicar alguma patologia. Por exemplo: aftas (ulcerações bucais), tonsilite (figura 7.1), gotejamento pós-nasal, fungos, etc...

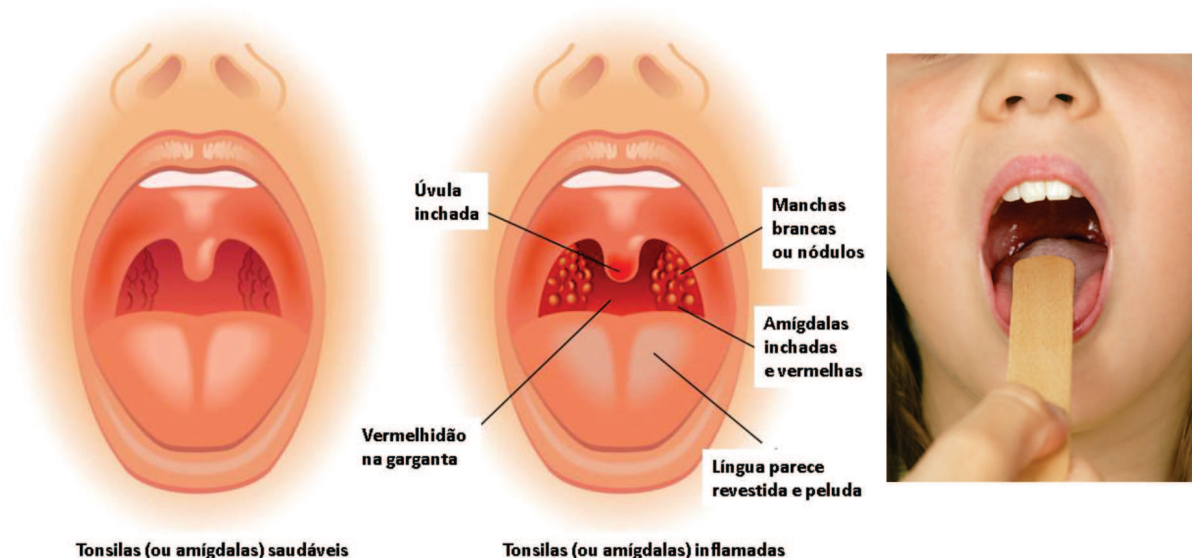



Figura 7.1 - Sinais que demonstram tonsilite (amigdalite ou inflamação das amígdalas): as amígdalas parecem vermelhas, inchadas e revestidas com pus. A parte de trás da boca e da garganta aparece avermelhada. Pode haver uma dificuldade em abrir a boca e mau hálito devido à infecção. A língua parece revestida e peluda. Um revestimento cinza ou branco de descarga irá revestir as amígdalas. Esta descarga é uma secreção das bactérias que infectam as amígdalas (e alimentam do muco) e saem através das criptas (espaços) das tonsilas (vulgarmente chamadas de amígdalas). Podem produzir depósitos amarelo-esbranquiçados chamados de tonsiólitos.

1.9.3.b – PALPAÇÃO

Quase sempre deve ser realizada junto com a inspeção, sendo uma maneira de obter dados, das condições de saúde do paciente, através do tato e da pressão. A palpação pode ser feita com a parte dorsal da mão, com a parte ventral da mão e por digitopressão (com a ponta dos dedos). O profissional de saúde deve ter cuidado com a intensidade aplicada (figura 8.1).

A palpação pode, também, ser feita pela própria pessoa com o objetivo de detectar câncer de mama (figura 9.1).

Figura 8.1 - Palpação por digitopressão.

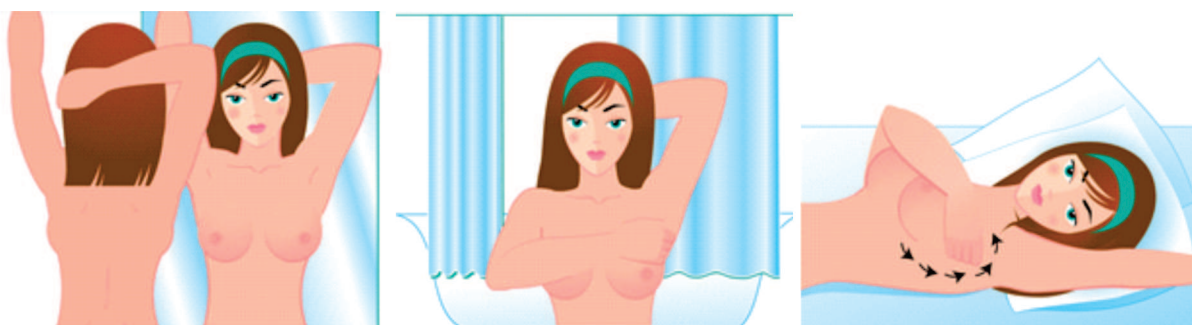
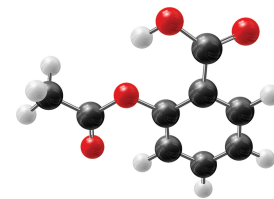



Figura 9.1 - Auto-palpação de nódulos linfáticos aumentados na região das axilas (detecção de câncer de mama)

ESTUDO DE CASO

Três irmãos saudáveis, com 4, 7 e 10 anos, com ginecomastia pré-púbere – doença rara que leva ao crescimento dos seios em homens pré-adolescentes. O que estava acontecendo para aparecer esta doença nos meninos?

O Dr. Henley e colaboradores diagnosticaram que o problema estava na lavanda e melaleuca presente nos sabonetes, hidratantes, xampus usados pelos meninos. Estudos de expressão genética em células cancerosas de mamas desenvolvidas em

laboratório demonstraram que a lavanda e melaleuca podem mimetizar os estrógenos (hormônio sexual feminino primário), e inibir os andrógenos, (o hormônio sexual masculino primário) (Henley et al., 2007).

Este estudo de caso é um exemplo prático de que o clínico tem que procurar a causa do problema. O profissional de saúde deverá agir como um verdadeiro detetive investigando tudo que o paciente está usando: sabonete, comida, residência, roupas, etc..

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Axelrod YK, Diringer MN. Temperature management in acute neurologic disorders. Neurol Clin. 2008; 26: 585-603.

Azad AF, Radulovic S, Higgins JA, Noden BH, Troyer JM. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. Emerg Infect Dis. 1997; 3: 319-27.

Balbani APS., Sanchez TE, Butugan O. Tratamento da sinusite aguda em crianças nas famílias do interior de São Paulo. Rel. Paul. Pediatria. 1996; 14: 158.

Barone JE. Fever: Fact and fiction. J Trauma. 2009; 67: 406-9.

Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. Clin Dermatol. 2010; 28: 420-5.

Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. Ann Intern Med.1998; 128: 931-40.

Haggerty J, Burge F, Lévesque JF, Gass D, Pineault R, Beaulieu MD, Santor D. Operational definitions of attributes of primary health care: consensus among Canadian experts. Ann Fam Med. 2007; 5: 336-44.

Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med. 2007; 356: 479-85.

Hoerer E, Dreyfuss F, Herzberg M. Carotenemic, skin colour and diabetes mellitus. Acta Diabetol Lat. 1975; 12: 202–7.

Hutchins ME, Burnett JW. Fleas. Cutis. 1993; 51: 241-243.

Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ, Dirks PB, Doucette S, Fergusson D, Gottesman R, Joffe AR, Kirpalani HM, Meyer PG, Morris KP, Moher D, Singh RN, Skippen PW. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. N Engl J Med. 2008; 358: 2447-56.

Jacobsen E, Blenning C, Judkins D. Clinical inquiry: What nutritional deficiencies and toxic exposures are associated with nail changes? J Fam Pract. 2012; 61: 164-5.

Julka S, Jamdagni N, Verma S, Goyal R. Yellow palms and soles: A rare skin manifestation in diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17: S299-300.

Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. Crit Care Med. 2009; 37: S273-8.

Lynch M. Pain as the fifth vital sign. J Intraven Nurs. 2001; 24: 85-94.

Marx J. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. Mosby/Elsevier. 2006; p. 2239. ISBN 9780323028455.

Mota DM, Marques RFO, Fernandes MEP. A Farmácia comunitária, a automedicação e o Farmacêutico: projeções para o século XXI. Mundo Saúde. 2000; 24: 98-105.

Mularski RA, White-Chu F, Overbay D, Miller L, Asch SM, Ganzini L. Measuring pain as the 5th vital sign does not improve quality of pain management. J Gen Intern Med. 2006; 21: 607-12.

Parker AW, Walsh JM, Coon M. A normative approach to the definition of primary health care. Milbank Mem Fund Q Health Soc. 1976; 54: 415-38.

Rabinowitch IM. Carotinaemia and Diabetes. Can Med Assoc J. 1928; 18: 527–30.

Sarah Meredith. Compositions and Methods for an orally administered inhibitor of biting insects. 2006; US 7,115,286 B2.

Seshadri D, De D. Nails in nutritional deficiencies. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012; 78: 237-41.

Sousa CA. Fleas, flea allergy, and flea control: a review. Dermatol Online J. 1997; 3: 7.

Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). Pediatrics. 2006; 118: 34-40.

Walt G, Vaughan P. Primary health care: what does it mean? Trop Doct. 1982; 12: 99-100.

Williamson B. Eradicating fleas. BMJ. 1995; 310: 672.

CAPÍTULO

2

MEDICAMENTO ISENTO DE PRESCRIÇÃO (OTC) E MEDICAMENTO DE PRESCRIÇÃO

2.1 - O QUE É "OTC" OU MEDICAMENTO ISENTO DE PRESCRIÇÃO?

OTC é a sigla em inglês de "Over the Counter" (sobre o balcão), ou seja, são medicamentos que não precisam de receita de um médico, dentista ou veterinário. Precisam de autorização da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para serem comercializados e, para isto, é necessária base científica provando eficácia e segurança.þ Em um sentido amplo, medicamentos livre de dispensação ou livre de prescrição ou OTCs incluem medicamentos herbáceos e suplementos nutricionais.

2.1.1 - MEDICAMENTO OTC E SOB PRESCRIÇÃO

Medicamento OTC é aquele disponível sem necessidade de receita. Mesmo este tipo de medicamento é possível de provocar efeitos colaterais (como será visto no capítulo sobre INTOXICAÇÕES) e, por isto, é necessária a supervisão de um farmacêutico habilitado para a recomendação e prescrição deste tipo de medicamento (Tsuyuki et al., 2012).

Medicamentos de prescrição são medicamentos disponíveis somente por prescrição (receita) de um profissional de saúde autorizado como, por exemplo, um médico, veterinário, dentista ou farmacêutico.

2.1.2 - MEDICAMENTOS CONTROLADOS

Estes medicamentos exigem retenção da receita médica que pode ser azul ou branca.

Este tipo de medicamento tem uma tarja vermelha ou preta com a inscrição **"Venda sob prescrição médica – Só pode ser vendido com retenção de receita"**

2.2 - PRESCRIÇÃO MÉDICA E FARMACÊUTICA

PODE O MÉDICO PRESCREVER MEDICAMENTOS CONTROLADOS PARA SI MESMO OU PARA SEUS FAMILIARES?

Não.

A portaria nº 19, de 06.09.77, da Secretária Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde dispõe no seu artigo 21: "É vedado ao médico receitar entorpecente para pessoa da própria família, pais, irmãos, esposa e filhos ou assumir responsabilidade de tratamento de pessoa que requeira o uso de medicação entorpecente".

O Artigo 14 do Código de Ética Médica diz que o médico está impedido de prescrever para

familiares (pais, avós, irmãos, esposa, filhos, netos, primos, etc...) produtos controlados e entorpecentes.

O art. 21 do Decreto-lei nº 20.931/3 estabelece que: "ao profissional que prescrever ou administrar entorpecentes para alimentação da toxicomania será cassada pelo diretor geral do Departamento Nacional de Saúde Pública, no Distrito Federal, e nos Estados pelo respectivo diretor dos serviços sanitários, a faculdade de receitar essa medicação, pelo prazo de um a cinco anos, devendo ser o fato comunicado às autoridades policiais para a instauração do competente inquérito e processo criminal".

E O CIRURGIÃO-DENTISTA?

Conforme disposto na Portaria SVS/MS nº. 344/98, o cirurgião-dentista somente pode prescrever substâncias e medicamentos sujeitos ao controle especial para uso odontológico (artigo 38 e 55, § 1º), ou seja, a portaria permite aos dentistas prescreverem medicamentos de Receita A e B. Não existe uma lista do que deve ou não ser prescrito. O cirurgião-dentista não pode prescrever, por exemplo, medicamentos para obesidade (anorexígenos), anabolizantes, déficit de atenção e hiperatividade, depressão, epilepsia, doença de Parkinson, mal de Alzheimer.

Não pode prescrever medicamentos controlados para si mesmo ou membros da família.

O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER OTC e MEDICAMENTOS DE PRESCRIÇÃO?

Sim. Os códigos de ética de 1996 e 2004 permitiam a prescrição de OTC pelo farmacêutico.

Código de Ética Farmacêutica (Conselho Federal de Farmácia) de 1996 e 2004:

Capítulo III, Artigo 15, Parágrafo VIII:

"É dever do Farmacêutico: aconselhar ou prescrever (receitar) medicamentos de livre dispensação, nos limites de atenção primária à saúde."

De acordo com a resolução nº 586 do Conselho Federal de Farmácia, o farmacêutico pode prescrever medicamentos cuja dispensação exija prescrição médica:

Em 26 de setembro de 2013 foi publicada, no Diário Oficial da União, Seção 1, página 136, a resolução nº 586 pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) que permite o farmacêutico formado e inscrito regularmente no seu CRF de prescrever medicamentos.

"Art. 3º -Para os propósitos desta resolução, define-se a **prescrição farmacêutica** como ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde."

"Art. 6º - O farmacêutico **poderá prescrever medicamentos cuja dispensação exija prescrição médica, desde que condicionado à existência de diagnóstico prévio** e apenas quando estiver previsto em programas, protocolos, diretrizes ou normas técnicas, aprovados para uso no âmbito de instituições de saúde ou quando da formalização de acordos de colaboração com outros prescritores ou instituições de saúde."

http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/09/2013&jornal=1&pagina=136&totalArquivos=144

Os dizeres do Art. 3º sobre prescrição farmacêutica também aparecem na resolução nº 585 publicada no Diário Oficial da União, Seção 1, página 187, no dia 25 de setembro de 2013.

http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=25/09/2013&jornal=1&pagina=187&totalArquivos=192

A resolução nº 585 regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e a nº 586 regula a prescrição farmacêutica.

Nas cidades de Goiânia (GO), Iporá (GO) e Formosa (GO) foram aprovadas leis pelas CÂMARAS MUNICIPAIS destes municípios permitindo a prescrição de antibióticos (para doenças simples como tonsilite, e outras infecções bacterianas) por

farmacêuticos com formação superior. Tais projetos são inconstitucionais, pois um município não pode criar uma lei que contraria uma norma federal (neste caso, a da ANVISA).

2.3 - QUANDO FOI ESTABELECIDA A CLASSIFICAÇÃO MEDICAMENTO OTC e DE PRESCRIÇÃO?

Esta classificação foi estabelecida pela Emenda Durham-Humphrey de 1951, nos EUA.

Esta Emenda foi co-patrocinada pelo então senador (e, mais tarde, vice-presidente dos Estados Unidos), Hubert H. Humphrey Jr., que era farmacêutico no estado americano de Dakota do Sul, antes de iniciar sua carreira política. O outro patrocinador desta alteração foi Carl Durham, um farmacêutico representando o estado da Carolina do Norte na Câmara dos Deputados dos Estados Unidos (Swann, 1994).

Em geral, a visão do público (e de muitos profissionais de saúde) é que os medicamentos de livre dispensação são de efeito mínimo e são seguros em relação aos medicamentos de prescrição que, teoricamente, são mais potentes e perigosos.

Entretanto, estas distinções nem sempre são verdadeiras. Intoxicações provocadas por salicilatos e paracetamol são comuns (Ferner et al., 2011; Pearlman & Gambhir, 2009).

2.4 - LEGISLAÇÃO BRASILEIRA SOBRE OS OTCs

No Brasil, a legislação atual permite a venda destes medicamentos desde que fiquem atrás do balcão da farmácia ou drogaria, sem acesso direto pelo cliente. Neste caso, o paciente tem que solicitar a presença do farmacêutico, para a devida orientação quanto à administração do medicamento, posologia, interferências em exames laboratoriais, interações medicamentosas, etc. (Resolução RDC 44/09).

2.5 - VENDAS DOS MEDICAMENTOS DE LIVRE DISPENSAÇÃO

Os EUA gastam mais de 14 bilhões de dólares em OTCs, por ano, compreendendo cerca de 60% da compra anual de medicamentos. Neste País existem mais de 300.000 diferentes tipos de OTCs disponíveis no mercado. Estima-se que, rotineiramente, a cada 4 pessoas , 3 se auto-medicam com OTCs.

Só no Reino Unido são gastos mais de 500 milhões em OTCs para tosse e resfriado a cada ano (Johnson & Helman, 2004).

No Brasil, segundo dados do IMS Health, as vendas de OTCs crescem 15% ao ano e geram cerca de R$ 4 bilhões.

2.6 - ABUSO DOS OTCs

Em geral, os OTCs têm uma margem maior de segurança do que os medicamentos de prescrição, mas os problemas de abuso têm que ser levados em conta. Isto pode levar à dependência física e psicológica.

Produtos isentos de prescrição podem formar hábitos: descongestionantes, laxantes, anti-histamínicos, anti-ácidos e efedrina (Cooper, 2013).

Os ingredientes ativos nos OTCs têm sido classificados na categoria I (considerados seguros e efetivos).

Entretanto, em 1992, o FDA ("Food and Drug Administration" dos Estados Unidos - equivalente à ANVISA no Brasil) excluiu mais de 400 ingredientes em OTCs (Jacobs, 1998).

2.7 - MUDANÇA DA POLÍTICA DO FDA

O FDA está tentando fazer com que mais medicamentos fiquem disponíveis para o público, mudando alguns medicamentos de prescrição para o status de OTC. O mesmo ocorre no Brasil e em outros países. Recentemente, o

Polaramine® que era medicamento de prescrição foi transformado em OTC. A vitamina C de 1 grama é livre dispensação. No caso da vitamina C de 2 gramas é medicamento vendido sob prescrição médica.

Esta política de transformar medicamentos de prescrição para OTC resultou em mais de 63 ingredientes alterados como, por exemplo, medicamentos para úlcera e para crescer cabelo.

2.8 - MUDANÇA DE POLÍTICA NA EUROPA

Nos países europeus houve mudanças nos últimos anos, sendo que muitos países transformaram medicamentos de prescrição em OTCs (veja tabela 1.2).

Tabela 1.2 - A legislação varia de País para País. Um determinado princípio ativo pode ser livre dispensação ou vendido sem receita (OTC) em um País e, em outro, pode ser medicamento vendido sob prescrição médica (Prescrição). O ano indica quando o medicamento passou de Prescrição para OTC (livre dispensação).

INGREDIENTE	FRANÇA	ALEMANHA	ITÁLIA	ESPANHA	REINO UNIDO
Cetoprofeno	1997	1998	OTC	Prescrição	Prescrição
Naproxeno	2007	2001	1994	OTC	Prescrição
Aciclovir (tópico)	1997	1992	Prescrição	2000	1993
Beclometasona (nasal)	Prescrição	1997	Prescrição	Prescrição	1994
Cimetidina	1997	Prescrição	1993	1996	1994
Loperamida	OTC	1993	1998	1996	OTC
Nicotina (goma)	1996	1994	OTC	1995	1991
Nicotina (adesivo)	1999	1994	1993	1996	OTC
Sumatriptana	Prescrição	Prescrição	Prescrição	Prescrição	2006
Sinvastatina	Prescrição	Prescrição	Prescrição	Prescrição	2004

2.9 - OTCs E AUTO MEDICAÇÃO

Mais de um terço do tempo, as pessoas tratam seus problemas de saúde com medicamentos OTCs para alívio dos sintomas.

Se usado de forma correta, os OTCs podem ajudar a aliviar problemas de saúde simples com custo baixo. Neste ponto, entra a **ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.** Cabe a este profissional orientar o paciente sobre o uso correto dos OTCs.

2.10 - RÓTULOS DOS OTCs

Informações que devem estar escritas no rótulo (ver figura 1.2):

- Uso aprovado do produto;
- Instruções detalhadas sobre segurança e uso efetivo;
- Precauções e avisos para os pacientes sobre os riscos de tomar o medicamento.

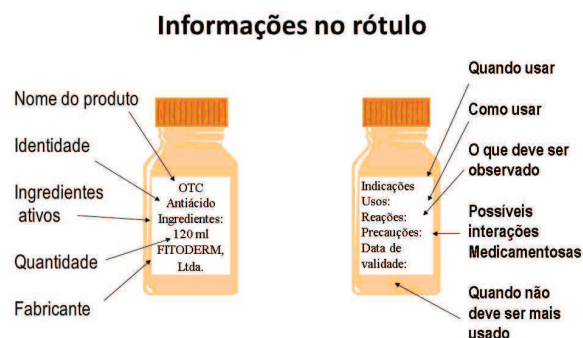



Figura 1.2 - Informações que devem constar nos rótulos dos medicamentos.

2.11 - REGRAS PARA O USO ADEQUADO DE UM OTC

O farmacêutico deve sempre saber quais medicamentos o paciente está tomando e explicar a este sobre os possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas. Deve, também, informar ao paciente que o tempo de uso não pode ultrapassar 3 ou 4 semanas. Se o paciente não precisar do medicamento, deve ser informado de não tomá-lo sem motivo.

2.12 - QUAIS DOENÇAS OS OTCs TRATAM?

Rinossinusite, congestão nasal, dor de cabeça, aftas, laringite (rouquidão), faringite (dor de garganta), tosse, DRGE (azia ou pirose), gastrite, constipação intestinal, diarreias, corrimento vaginal, hemorroidas, micose, assaduras, alergias, febre, etc. Em outras palavras, são as doenças tratadas nos capítulos seguintes deste livro.

2.13 - ALGUNS TIPOS DE MEDICAMENTOS OTCs

- **Analgésicos Internos**

  Analgésicos;

  Salicilatos.

- **Resfriado, alergia e remédios para tosse**

  Descongestionantes;

  Antitussígenos;

  Expectorantes;

  Vitamina C.

- **Estimulantes**

  Parecem e agem como drogas.

- **Medicamento Gastrointestinal**

  Anti-ácidos e medicamentos para queimação no peito e azia (ou pirose).

- **Produtos Dietéticos**
- **Produtos para pele**

  Medicamentos para acne;

  Protetores solares e correlatos.

- **Produtos de origem herbácea**

E para quem acha que os medicamentos de livre dispensação não valem nada...

EFEITO ANALGÉSICO DA LOPERAMIDA - Loperamida (Imosec®)além de ser anti-diarreico, pode ser usado para dor intensa (anti-hiperálgico) (ver escada analgésica de dor no capítulo seguinte). A maneira de preparar uma solução, de acordo com Nozaki-Taguchi e colaboradores, para combater dor provocada por estomatite em pacientes (humanos) com leucemia é a seguinte: 1 grama* de cloridrato de loperamida é dissolvido em 900 ml de água destilada fervida. Depois que a solução é esfriada, deve ser adicionada mais água destilada para completar um litro de solução. Em seguida deve-se adicionar 10 gramas de carboximetilcelulose de sódio (CMC-Na) à solução, a qual é mantida a 4 ° C durante a noite. No dia seguinte, depois de misturar muito bem a solução, uma porção de 50-100 ml é retirada e misturada com uma pequena quantidade de lecitina, com a finalidade de inibir o gosto amargo da loperamida (Katsuragi et al., 1997) (Kao: IMC-40). A mistura modificada é devolvida para a solução original, e o mesmo procedimento continua a ser repetido várias vezes até que um total de 50 g de lecitina é misturada na solução. Finalmente, a solução é dividida em 10

recipientes individuais contendo 100 ml cada (que conterá 100mg de loperamida, aproximadamente), mantidos à temperatura de -80 ° C até à sua utilização pelos pacientes. Este tipo de solução (de enxague bucal) serve como analgésico para estomatite em pacientes que submeteram a tratamentos de leucemia. Pacientes que usaram este enxaguante bucal à base de loperamida relataram redução na dor e puderam voltar a beber, comer e dormir (Nozaki-Taguchi et al., 2008).

Alguns experimentos sugerem que loperamida tem efeito analgésico melhor do que morfina para dor (Ray et al., 2005; Chung et al., 2012).

*Nota: A loperamida vendida na farmácia tem a concentração de 2mg (miligramas). Esta é 1 (hum) grama.

Loperamida aplicada via ***intratecal*** ou via **subaracnóidea** (é uma via de administração que consiste na injeção de substâncias no canal raquideano) produz analgesia (Kumar et al., 2012). Este tipo de injeção só pode ser feita em hospitais. Em caso de interesse para uso hospitalar com o objetivo de substituir a morfina, os profissionais de saúde envolvidos devem consultar o artigo científico de Kumar e colaboradores (2012) para esclarecimentos de dúvidas.

EFEITO ANALGÉSICO DO DEXTROMETORFANO – Dextrometorfano (Trimedal Tosse®) além de ser usado para tosse, tem efeito analgésico potente em doses mais altas (120 a 180 mg por dia) e pode atenuar dor fantasma em pacientes amputados de câncer (Ben Abraham et al., 2002).

IMUNOESTIMULANTES – Levamisol (Ascaridil®) além de ser usado para parasitas intestinais, tem efeito imunoestimulante (Chen et al., 2008).

Medicamentos que contém sais de magnésio solúveis (sulfato ou cloreto de magnésio) tais como Sal de Andrews®, Milanta Plus®, Magnésia Bisurada® podem ter efeito imunoestimulante, pois este cátion melhora a atuação do sistema de defesa do organismo, além de regular a pressão arterial e regredir sintomas de asma (Brandao et al., 2013; Tam et al., 2003) e melhorar quadros de osteoporose, pois o magnésio regula o transporte de cálcio (Sojka & Weaver, 1995).

Muitos outros exemplos da importância dos OTCs serão dados nos capítulos seguintes deste livro.

2.14 - MEDICAMENTOS DE PRESCRIÇÃO

Existem mais de 10.000 produtos de prescrição vendidos nos EUA, representando, aproximadamente, 1.500 medicamentos diferentes. São cerca de 20 a 40 novos medicamentos aprovados, a cada ano, pelo FDA.

De acordo com a Emenda Durham-Humphrey de 1951, os medicamentos devem ter um controle de prescrição se:

(i) Não são seguros para auto-medicação;

(ii) Pretendem tratar doenças que requerem a supervisão de um profissional de saúde;

(iii) São medicamentos novos e sem um histórico de segurança sobre o uso.

2.15 - COMUNICAÇÃO ENTRE PROFISSIONAL DE SAÚDE E PACIENTE

Quando um médico ou dentista ou farmacêutico receita um medicamento (seja OTC ou de prescrição) é importante informar o paciente de:

Quando ocorrerá o efeito desejado?

Quais os possíveis efeitos colaterais?

Como deve ser tomado para minimizar os problemas e maximizar os benefícios?

2.16 - MEDICAMENTOS GENÉRICOS E PATENTEADOS OU DE MARCA

Genéricos é o nome oficial de um medicamento não patenteado ou que a patente expirou a data de validade. O termo genérico é usado pelo público para se referir aos medicamentos que não estão mais sujeitos aos direitos de propriedade intelectual.

Medicamento de marca é um medicamento que possui uma marca ou patente registrada no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial). São medicamentos comercializados sob uma marca. Por exemplo: Valium® é a marca registrada do princípio ativo chamado diazepam.

2.17 - CATEGORIAS COMUNS DE MEDICAMENTOS DE PRESCRIÇÃO

Analgésicos de baixa e alta potência

Antibióticos;

Antibacterianos;

Antidepressivos;

Anti-diabéticos;

Anti-epilépticos;

Anti-ulcerosos;

Broncodilatadores;

Medicamentos cardiovasculares;

Agentes antihipertensivos;

Agentes anti-anginosos;

Medicamentos para tratar insuficiência cardíaca congestiva;

Drogas para controlar colesterol e lipídeos;

Medicamentos relacionados a hormônios;

Agentes sedativo-hipnóticos;

Medicamentos para tratar HIV.

2.18 - CATEGORIAS COMUNS DE MEDICAMENTOS OTCs

2.18.1 - ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS

Maiores Classes: Paracetamol e Salicilatos.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

A maioria dos medicamentos deste grupo possuem efeitos anti-inflamatórios, anti-piréticos e analgésicos devido à inibição da síntese de prostaglandinas.

Não é recomendado usar anti-piréticos em temperaturas ligeiramente elevadas.

PARACETAMOL

É também chamado de **acetaminofeno**, sendo o analgésico mais usado no mundo. Não possui propriedades anti-inflamatórias.

Mecanismo de ação é controverso: Inibição da COX3 (ciclooxigenase 3) no cérebro (?). Uma hipótese sugere que a COX3 sintetiza prostaglandinas que regulam dor e febre (Botting, 2003; Chandrasekharan et al., 2002).

Agente anti-pirético preferido para crianças. Não tem efeito colateral na região gastrointestinal. Não é contra-indicado na gravidez (AAS é preferido no primeiro trimestre).

Alguns estudos sugerem uma ligação entre o uso intenso de paracetamol na infância com o desenvolvimento de asma. O FDA (Food and Drugs administration) emitiu um parecer que o uso de medicamentos para resfriado e tosse em crianças com menos de 2 anos só deve ser usado somente se extremamente necessário.

Em casos de doença no fígado ou rim, pode ocorrer danos a estes órgãos. Altas doses podem danificá-los.

Existem várias combinações no mercado com cafeína, fenilefrina, prometazina, guaifenesina, ácido ascórbico, dimenidrinato. Este último é uma combinação de dois

medicamentos: difenidramina e 8-cloro-teofilina.

Alguns nomes comerciais do paracetamol: Anador®, Cyfenol®, Dórico®, Fervex®, Paraflan®, Termol®, Thylom®, Trifen®, Trimedal®, Tylecetamol®, Tylenol®, Unigrip®, Vick Pyrena-Camomila®, Zuplyn®.

SALICILATOS

Ácido Acetilsalicílico – é o mais comum salicilato. Os outros são: diflunisal e salicilamida

O mecanismo de ação está baseado na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX), ocorrendo supressão da produção de prostaglandinas e tromboxanos. Na verdade, o ácido acetilsalicílico e os outros salicilatos são inibidores enzimáticos.

Efeito colaterais: sangramento gastrointestinal, úlcera e tinido (zumbido no ouvido).

Podem ser usados no primeiro e segundo trimestre de gravidez.

Frequentemente usados em combinações com outros medicamentos como ácido ascórbico, cafeína, paracetamol, fenacetina.

Não deve ser usado em crianças para evitar Síndrome de Reye.

Síndrome de Reye – ocorrência de hepatite e encefalopatia metabólica aguda, com edema cerebral, que pode causar deficiência mental e morte. Afeta crianças e adolescentes (Gosalakkal & Kamoji, 2008). Ocorre com maior frequência em crianças de até 1 ano e meio de idade após uso de acido acetilsalicílico e uma doença virótica aguda. Por este motivo, deve-se evitar a prescrição de antipiréticos para lactentes e crianças muito novas. A explicação bioquímica para os sintomas “tipo-Reye” é um distúrbio generalizado no metabolismo mitocondrial, eventualmente resultando em falha metabólica no fígado e em outros tecidos. A etiologia da síndrome de Reye “clássica” é desconhecida, ou seja, é uma doença idiopática (sem origem conhecida). As mortes ocorrem em 30 a 40% dos casos (Schrör, 2007).

Alguns nomes comerciais do ácido acetil salicílico: AAS®, Aspirina®, Cibalena®, Coristina D®, Doril®, Engov®, Enjoy®, Melhoral®, Migrane®, Sonrisal®, Superhist®, Vasclin®.

2.18.2 - ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

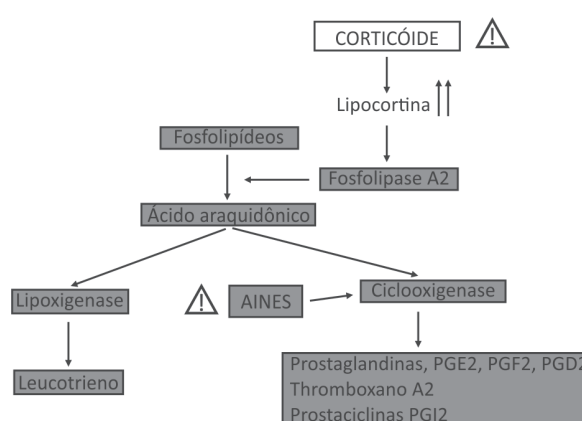



Figura 2.2 - Possíveis mecanismos de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e dos anti-inflamatórios esteroidais (CORTICOSTEROIDES ou CORTICOIDES).

Ibuprofeno - Indicações incluem: artrite reumatóide (1.200mg/dia; Ward, 1984), dismenorreia (Dawood, 1984), febre (Purssell, 2002), enxaqueca em crianças (10 mg/kg/dia; Hämäläinen et al., 1997), dor de dente (200mg/dia; Kiersch et al., 1993) e outras condições envolvendo inflamação. É usado também para reduzir o risco de Alzheimer (400mg/dia; Dokmeci, 2004; Zara, 2011, Zurita, 2013) e Doença de Parkinson (Gao et al., 2011).

Nomes comerciais: Advil®, Algi-Reumatril® (assoc.), Alivium®, Artril®, Buscofem®, Dalsy®, Doraliv®, Febsen®, Ibuprofan®, Maxifen®, Motrin®, Uniprofen®.

Naproxeno – Dor provocada por spondilo-artrite (1.000mg/dia; Sieper, 2014) e para aliviar

dor de dente (220mg/dia; Kiersch et al., 1993; Bubani et al., 1985).

Nomes comerciais: Flamaprox®, Flanax®, Naprosyn®.

Diclofenaco- Tratamento da dor de várias origens – mais comumente usado em artrite reumatoide e osteoartrite (150mg/dia; Cannon et al., 2006). É possível usar como antipirético, mas outros fármacos têm preferência de escolha em casos de febre. Além da administração oral, uso tópico também é comum. Apesar de ser um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), diclofenaco tem efeito bacteriostático contra *Escherichia coli* que provoca infecções no trato urinário (Mazumdar et al., 2006). No presente momento, uma pesquisa científica, que está sendo realizada nos EUA, está comparando o efeito deste medicamento e norfloxacino em cistite provocada por *E. coli*. Os resultados deverão ser publicados no próximo ano.

Nomes comerciais: Artren®, Biofenac®, Cataflan®, Cataflexyn®, Clofenid®, Desinflex®, Diclac®, DicloKalium®, Diclonax®, Diclosco®, Dioxaflex®, Dinaren®, Farmaflan® (gel), Fenaren®, Flogan®, Flotac®, Flodin®, FURP-diclofenaco, Globaren®, Hidrofen®, Voltaren®, Voltrix® (gel), Voltrix.

Diclofenaco associado: Algi-tanderil®, Algi-Butazolon®, Alginac® (comprimido e injetável), Beserol®, Cedrilax®, Codaten®, Mioflex®, Tandene®, Tandriflan®, Tandrilax®, Trilax®.

Diclofenaco uso tópico: Fenaren®(gel), Maxilerg®, Voltaren® Emulgel, Voltaren® colírio.

2.18.3 - REUMATISMO, TECIDO CONJUNTIVO E ARTICULAÇÕES

Outros AINES: **Indometacina** (nome comercial: Indocid®), **Cetoprofeno** (nomes comerciais: Artrinid®, Artrosil®, Flamador®, Profenid®), **Nimesulida** (COX-2) (nomes comerciais: Arflex®, Fasulide®, Nimalgex®, Nimesilam®, Nimesubal®, Nimesulin®, Nisalgen®, Nisulid®, Optaflan®, Scarflam®, Scaflogin®, Scalid®, Sulonil®). No Brasil, estes três vêm com a faixa vermelha escrito: "venda sob prescrição médica" e só podem ser receitados pelo farmacêutico, de acordo com resolução nº 586 do CFF de 25/09/2013, se houver diagnóstico prévio.

Os anti-inflamatórios não esteroidais provocam problemas gástricos sérios (erosão e sangramento gástricos, sangue oculto nas fezes). Com exceção da nimesulida. Porém, esta tem efeito pró-trombótico e pode causar problemas circulatórios graves. Para evitar os problemas gástricos induzidos pelos AINES, pesquisadores clínicos recomendam o uso de sucralfato (2 gramas/dia; Malagelada et al., 2003).

Combinação de enzimas tais como papaína, bromelina e tripsina tem suposto efeito anti-inflamatório.

Sulfato de Condroitina e **Sulfato de Glicosamina** - Nos Estados Unidos estes compostos são vendidos como suplementos (Over The Counter ou OTC), mas no Brasil são vendidos "sob prescrição médica". Os nomes comerciais no Brasil são Artrolive® e Condroflex®.

São usados em combinação no tratamento da osteoartrite. Eles são componentes da cartilagem da articulação, mas também possuem efeitos anti-inflamatórios.

2.18.4 - DESCONGESTIONANTES

Aplicados na forma de gotas/spray para aliviar congestão nasal em rinossinusites.

Vasoconstrição de vasos sanguíneos dentro da cavidade nasal;

Não seve ser usado mais do que 3 dias seguidos;

Nafazolina (nomes comerciais: Claril®, Claroft®, Sinustrat®);

Oximetazolina (nomes comerciais: Afrin®, Aturgyl®, Desfrin®, Freenal®, Nasivin®, Otrivina®);

Tramazolina (nome comercial: Rhinospray®);

Xilometazolina.

2.18.5 - TOSSE

A farmacoterapia depende do tipo de tosse

Tosse Produtiva (com expectoração) – é caracterizada pelo excesso de muco (secreção ou catarro) nas vias respiratórias. Ela geralmente é decorrente de infecções como gripes e pneumonia, entre outros. A **tosse produtiva** é protetora e facilita a remoção de partículas estranhas. Esta tosse não deve ser suprimida com anti-tussígenos, mas facilitada com expectorantes. O uso de anti-tussígenos leva ao acúmulo de secreções e atrasa a recuperação. Usar mucolíticos como a L-carbocisteína, NAC (N-acetil-cisteína), bromexina (é metabolizado e biotransformado em ambroxol), ambroxol (metabólito da bromexina) e guaifenesina

Tosse não-produtiva (seca) - – não apresenta nenhum tipo de secreção e é ocasionada principalmente por agentes que causam estímulos irritativos na faringe, laringe e vias respiratórias superiores como poluição, pólen de plantas e ácaros, entre outros. Não tem efeito protetor. Ela pode causar desconforto como distúrbios de sono, dores de cabeça e engasgos. Geralmente sua duração é mais prolongada e pode machucar a garganta. Pode ser suprimida quando é incomodativa e não se suspeita de uma situação mais grave.

Prescrever antitussígenos:

Opiáceos: codeína (nomes comerciais: Belacodid®, Elixir Paregórico®) (Shors & McFadden, 2009).

Opioides: dextrometorfano como composto único (Trimedal Tosse®) ou em combinação com outras substâncias tais com guaifenesina (Xarope Vick 44E®). O dextrometorfano presente no Xarope Vick 44E® e no Trimedal Tosse® é útil para tratamento de vício de heroína (Koyuncuoðlu H, Saydam, 1990).

Não-opioides: difenidramina (Benalet®, Benatux®, Difenidrin®, Notuss®, Ozonyl®, Paratosse®, Solardril®, Tossilerg®, Trimedal Alergia®) e **butamirato** (gotas ou xarope) (Besedan®).

Observações:

(1) Mucolíticos e anti-tussígenos não devem ser usados concomitantemente. Porém, existem combinações destes disponíveis comercialmente como é o caso do Xarope Vick 44E® que contém guaifenesina (mucolítico / expectorante) e dextrometorfano (anti-tussígeno).

(2) De acordo com o FDA deve-se evitar uso de medicamentos para tosse em crianças com menos de 4 anos.

2.18.6 - ALERGIAS

a) Anihistamínicos

Antagonistas de receptores H1: Frequentemente usados para aliviar rinite alérgica (febre do feno ou polenose).

Dexbronfeniramina (Winter AP®);

Dexclorfeniramina (Celestamine®, Celestrat®, Coristina D®, Dextamine®, Histamin®, Polaramine®, Polaratin®, Polaren®, Superhist®);

Loratadina (Atinac®, Claritin®, Clarilerg®, Histamix®, Lergitec®, Loralerg®, Loranil®, Loremix®);

Cetirizina (Aletir®, Cetihexal®, Zetalerg®, Zyrtec®).

A loratadina ou cetirizina não causam sedação (sonolência).

b) Corticosteroides ou anti-inflamatórios esteroidais ou corticoides

Beclometasona (Alerfin®, Beclort®, Beclosol®, Clenil®) - usado na forma de spray nasal.

O uso crônico de corticoides pode levar aos seguintes efeitos colaterais:

Osteoporose;

Hipertensão (devido à retenção de sódio e, consequente, retenção de água aumentando a volemia);

Dificuldade de cicatrização de feridas e machudados;

Abdome avantajado;

Corcunda de búfalo.

2.18.7 - DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) e ACIDEZ GÁSTRICA

Antiácidos

Hidróxido de alumínio – Aludroxil®, Aziram®, Gastromax®, Pepsamar®, Droxaine®, Engov®, Gastrobion®, Kaomagma®, Kolantyl®, Maalox®;

Carbonato de sódio / bicarbonato de sódio (Sal Eno®);

Carbonato de cálcio (Bisuisan®, Gastroliv®, Magnésia bisurada®);

Sulfato de Magnésio (Sal de Andrews®, Alcachofra composta®, Magnoston®).

Antagonistas de receptores H2

Ranitidina (Antak®, Label®, Logat®, Ranidin®, Ranition®, Ranytisan®, Tazepin®, Zylium®);

Famotidina (Famox®);

Cimetidina (Cimetival®, Cintag®, Climatidine®, Novacimet®, Tagamet®, Ulcedine®)

Nizatidina (Axid®).

Estes medicamentos diminuem a produção de ácido. Porém, induzem o aparecimento de hepatite medicamentosa que, em sua fase inicial, não é detectada em exames (Chey et al., 1995; Gupta et al., 2009; Hashimoto et al., 1994; Lee et al., 2010; Schwartz et al., 1986).

Inibidores de bomba de prótons: omeprazol

O omeprazol (Euprazol®, Estomepe®, Peprazol®, Pratiprazol®) é um OTC nos Estados Unidos, porém no Brasil é vendido “sob prescrição médica”. Este medicamento e os demais inibidores de bomba de prótons (pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol e lansoprazol) induzem hepatite medicamentosa (Domínguez-Leñero et al., 2009; Johnstone et al., 2001; Navarro et al., 1997; Sandig et al., 2011; Viana de Miguel et al., 1997). Além disto, os inibidores de bomba de prótons podem induzir câncer gástrico (Ahn et al., 2013).

2.18.8 - CONSTIPAÇÃO ou PRISÃO DE VENTRE

Lactulose (dissacarídeo que atrai água para o lúmen intestinal – ação osmótica), bisacodil (Lactopurga®), Picosulfato de sódio.

2.18.9 - DIARREIA

Loperamida (Diasec®, Enterosec®, Imosec®, Intestin®) é um opióide e serve para diarreia, dor e tosse. Usado também para tratar vício de heroína e de outros opióides e opiáceos (codeína, morfina) (Daniulaityte et al, 2013) na dose de 70 a 100 mg por dia (efeito colateral: forte prisão de ventre. Laxante deve ser prescrito). Esta dosagem é feita pelos viciados para auto-tratar os sintomas de abstinência. É muito mais alta do que a dose diária recomendada de 16mg (Daniulaityte et al, 2013). Loperamida é um agonista do receptor opioide µ – diminui a motilidade do músculo líso. TODO OPIOIDE OU OPIÁCEO É UM ANTI-DIARRÉICO. A dose de loperamida vendida no comércio é de 2 mg.

2.18.10 - ANTIMICÓTICOS

Medicamentos anti-fúngicos – Usados para combater infecções por fungos na pele, vagina, unha (onicomicose).

Nistatina (Kolpazol®, Micostatin®, Nidazolin®, Omcilon®) – Antifúngico poliênico usado em combinação com outras substâncias.

Imidazóis – Inibe a síntese do ergosterol (componente da membrana celular do fungo):

Clotrimazol (Canesten®, Clomazen®, Clomazol®, Clotrigel®, Dermazol®, Fungisten®, Gino-Canesten®).

Cetoconazol (Candoral®, Cetohexal®, Cetomicoss®, Izonax®, Micoral®, Nizoral®, Sioconazol®).

Outros: Miconazol, Bifonazol, Oxiconazol

Alilaminas: Terbinafina

2.18.11 - ANTIBIÓTICOS DE LIVRE DISPENSAÇÃO e NÃO CONVENCIONAIS

Tirotricina (Amidalin®, Anapyon®, Filogargan®, Lacto-vagin®, Malvatricin®, Trivagel®) – este antibiótico é comprado sem receita e foi usado na década de 50 para combater tuberculose de laringe (Valdez, 1950). Hoje é usado para infecção de garganta e corrimento vaginal (Barfield, 1955). Uma formulação combinando tirotricina com composto de bismuto foi feita para uso em laringites, faringites e tonsilites (Aubry & Bernadini, 1954).

Cloreto de cetilpiridínio (Cepacaína®, Filogargan®, Malvona®, Neopiridin®, Pondicilina®) – apresenta atividade antimicrobiana.

Antibióticos não convencionais: - são medicamentos que pertencem a outras classes farmacológicas, porém apresentam efeitos bactericidas ou bacteriostáticos.

Ômega 6 e 3 (Emulsão de Scott®) tem efeito antibiótico contra *Mycobacterium tuberculosis* (Jordao et al., 2008). Por muitos anos a Emulsão de Scott foi usada para curar bronquite, tuberculose e pneumonia. Suplementação dietética com ômega 3 regride sintomas de pneumonia aguda induzida por *Klebsiella pneumoniae* (chamada de KPC) (Sharma et al., 2013). Ômega 3 tem efeito antibiótico também contra *Burkholderia cenocepacia.* (Mil-Homens et al., 2012).

Sais de bismuto:

Subsalicilato de bismuto (Peptozil®, Peptobismol®), subgalato de bismuto (talco Barla®, Proctosan®), tartarato de bismuto (Bismu-Jet®), sulfato de bismuto (Magnésia bisurada®) e tióis de bismuto - são usados para combater vários tipos de bactérias: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Helicobacter pylori, (Folsom et al., 2011), *Helicobacter pylori* (Bland et al., 2004) e *Clostridium difficile* (Mahony et al., 1999) e outras que serão comentadas mais adiante neste livro.

Prometazina (Fenergan®, Pamergan®, Prometazol®) - este fármaco (além de ser antialérgico) possui potentes atividades antimicrobianas e é agora chamado de "antibiótico não convencionai" (Umaru et al., 2009).

Neste livro existe um capítulo chamado "antibiótico não-convencionais" e esta matéria está descrita com um pouco mais de profundidade.

2.18.12 - CONTRACEPTIVOS

Contraceptivos de Emergência (pós-coito). Também chamados de "pílula do dia seguinte". Pode ser tomada até 72 horas após a relação sexual. Preferencialmente, o mais rápido possível. São dois comprimidos. O segundo deve ser tomado 12 horas após o primeiro.

Dia-D®, Dopo®, Pilem®, Poslov®, Postinor®.

Contém levonorgestrel em doses de 1,5 mg (dois comprimidos de 0,75 mg) tem a efetividade estimada em 84%.

2.18.13 - CONTRACEPTIVO LOCAL

Não tem eficiência bastante se usado sozinho – deve ser complementado com outra forma de contraceptivo (contraceptivo de barreira)

Cloreto de Benzalcônio

2.18.14 - PSICOATIVOS

Sedativos

Guaifenesina – Efeito sedativo moderado (Haga et al., 2000) e relaxante muscular (Dolezal & Krsiak, 2002).

Extrato de limão, Valeriana, Humulus.

Antidepressivos

Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (Remotiv®) (Shelton, 2009; Sarris et al., 2012).

N-acetil-cisteína tem boa utilidade em psiquiatria para transtorno bipolar e esquizofrenia (Dean et al., 2011) e consegue inibir proliferação de células tumorais *in vitro* (Parasassi et al., 2005).

Mimosa pudica (nomes populares: "Maria-fecha-a-porta" e "dorme-Maria"). É usada como antidepressivos por algumas tribos de índios no México há mais de 600 anos (Molina et al., 1999).

Nootrópicos

São um grupo heterogêneo de substâncias de composição química diversa e função biológica que, supostamente, facilitam a aprendizagem e a memória ou ajudam a superar deficiências cognitivas naturais ou induzidas (Malik et al., 2007).

Piracetam (Nootron®, Nootropil®);

Lecitina – fosfatidilcolina – ocorre naturalmente no corpo com supostos efeitos nootrópicos.

2.18.15 - SUPLEMENTOS DE VITAMINAS E MINERAIS

Existem muitos produtos no mercado. Alguns são comercializados como medicamentos (Metadoxil®) e outros como suplemento nutricional (Centrum®, Stresstabs®, Protexid®, Geriavit®, Pharmaton ®, Revalid®).

Muitos suplementos nutricionais estão associados à regressão e cura de sintomas de doenças. Mas demonstração de eficácia não é necessária para obter a autorização da ANVISA para ser comercializado.

2.18.16 - INTOXICAÇÃO

Adsorventes Intestinais – liga às toxinas no trato gastrointestinal: carvão ativado.

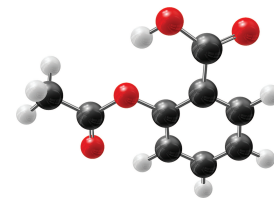
N-acetil cisteína (Fluimucil®) – intoxicação do fígado provocada por paracetamol ou inseticida à base de arsênio e outros metais pesados. Além disto, este medicamento serve para reduzir endometriose nas doses de 600mg três vezes ao dia, 3 dias consecutivos na semana, durante 3 meses (Porpora et al., 2013).

ESTUDO DE CASO

Paciente de 22 anos; sexo masculino, alcóolatra, teve alteração nos exames clínicos de TGO e TGP. Médico apenas recomendou que evitasse bebidas alcoólicas e outros fatores que agridem o fígado. Porém não receitou nada. O paciente procurou o farmacêutico para saber de algum medicamento ou fitoterápico que possa ajudar na recuperação hepática.

O que deve ser receitado?

Resposta: Vitamina B6 ou pidolato de piridoxina 500mg (Metadoxil® 500mg) - 1 comprimido por dia, após o almoço, durante 3 meses. Depois deve ser dado um intervalo de 1 mês e retomar o tratamento novamente por mais 3 meses. E assim por diante. Pacientes alcóolatras têm baixo nível de vitamina B6 (Hoyumpa, 1986; Vech et al., 1975).

Dependendo do grau de lesão ou oxidação da glutationa do fígado, é importante também prescrever NAC (N-acetil-cisteína) 200mg por dia, duas vezes ao dia, 3 dias seguidos na semana, durante 3 semanas, para restaurar o nível de glutationa (Frazier et al., 2011; Khoshbaten et al., 2010).

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, Park SM. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol. 2013; 19: 2560-8.

Aubry M, Bernadini A. Bismuth-tyrothricin combination for use in otorhinolaryngology; study of a new drug called solutricin-bismuth mouth wash. Sem Hop. 1954; 30: 1124-5.

Barfield WE. Tyrothricin in the treatment of vaginitis due to *Trichomonas vaginalis*. Int Rec Med Gen Pract Clin. 1955; 168: 560-2.

Ben Abraham R, Marouani N, Kollender Y, Meller I, Weinbroum AA. Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: a double-blind crossover trial involving three patients. Clin J Pain. 2002; 18: 282-5.

Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1983-8.

Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. Thromb. Res. 2003; 110: 269–72.

Bubani G, Pandale V, Torella M. Use of the sodium salt of naproxen as an analgesic in toothache symptoms. Minerva Stomatol. 1985; 34: 583-5.

Brandao K, Deason-Towne F, Perraud AL, Schmitz C. The role of Mg2+ in immune cells. Immunol Res. 2013; 55: 261-9.

Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L; MEDAL Steering Committee. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Am Heart J. 2006; 152: 237-45.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99: 13926–31.

Chen LY, Lin YL, Chiang BL. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. Clin Exp Immunol. 2008; 151: 174-81.

Chey WD, Kochman ML, Traber PG, Appelman HD, Gumucio JJ. Possible nizatidine-induced subfulminant hepatic failure. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 164-7

Chung C, Carteret AF, McKelvy AD, Ringkamp M, Yang F, Hartke TV, Dong X, Raja SN, Guan Y. Analgesic properties of loperamide differ following systemic and local administration to rats after spinal nerve injury. Eur J Pain. 2012; 16: 1021-32.

Cooper R. Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature. J Subst Use. 2013; 18: 82-107.

Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, Cameron D, Perera S, Chen L, Sheth A. "I just wanted to tell you that loperamide WILL WORK": a web-based study of extra-medical use of loperamide. Drug Alcohol Depend. 2013; 130: 241-4.

Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. Am J Med. 1984; 77: 87-94.

Dean O, Giorlando F, Berk M. *N*-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci. 2011; 36: 78–86.

Dokmeci D. Ibuprofen and Alzheimer's disease. Folia Med (Plovdiv). 2004; 46: 5-10.

Dolezal T, Krsiak M. Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2002; 366: 551-4.

Domínguez-Leñero V, Barrera-Ledesma M, Romero-Alonso M, Garrido Martínez MT. Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis due to esomeprazole. Farm Hosp. 2009; 33: 118-9.

Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. BMJ. 2011; 342: d2218.

Folsom JP, Baker B, Stewart PS. In vitro efficacy of bismuth thiols against biofilms formed by bacteria isolated from human chronic wounds. J Appl Microbiol. 2011; 111: 989-96.

Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. Therap Adv Gastroenterol. 2011; 4: 63-81.

Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. Neurology. 2011; 76: 863-9.

Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and Reye-like syndrome. Pediatr Neurol. 2008; 39: 198-200.

Gupta N, Patel C, Panda M. Hepatitis following famotidine: a case report. Cases J. 2009; 2: 89.

Haga HA, Moerch H, Soli NE. Effects of intravenous infusion of guaifenesin on electroencephalographic variables in pigs. Am J Vet Res. 2000; 61: 1599-601.

Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology. 1997; 48: 103-7.

Hashimoto F, Davis RL, Egli D. Hepatitis following treatments with famotidine and then cimetidine. Ann Pharmacother. 1994; 28: 37-9.

Hoyumpa AM. Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res. 1986; 10: 573-81.

Jacobs LR. Prescription to over-the-counter drug reclassification. Am Fam Physician.1998; 57: 2209-14.

Johnson G, Helman C. Remedy or cure? Lay beliefs about over-the-counter medicines for coughs and colds. Br J Gen Pract. 2004; 54: 98-102.

Johnstone D, Berger C, Fleckman P. Acute fulminant hepatitis after treatment with rabeprazole and terbinafine. Arch Intern Med. 2001; 161: 1677-8.

Jordao L, Lengeling A, Bordat Y, Boudou F, Gicquel B, Neyrolles O, Becker PD, Guzman CA, Griffiths G,Anes E. Effects of omega-3 and -6 fatty acids on *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. Microbes Infect. 2008; 10: 1379-86.

Katsuragi Y, Mitsui Y, Umeda T, Otsuji K, Yamasawa S, Kurihara K. Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: selective inhibition of bitterness by phospholipids. Pharm Res. 1997; 14: 720-4.

Khoshbaten M, Aliasgarzadeh A, Masnadi K, Tarzamani MK, Farhang S, Babaei H, Kiani J, Zaare M, Najafipoor F. N-acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic Fatty liver disease. Hepat Mon. 2010; 10: 12-6.

Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. Clin Ther. 1993; 15: 845-54.

Koyuncuoðlu H, Saydam. The treatment of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990; 28: 147-52.

Kumar R, Reeta KH, Ray SB. Antinociceptive effect of intrathecal loperamide: role of mu-opioid receptor and calcium channels. Eur J Pharmacol. 2012; 696: 77-82.

Lee TH, Vega KJ, El Khoury JG. Ranitidine induced hepatitis. J Gastrointestin Liver Dis. 2010; 19: 337-8.

Mahony DE, Lim-Morrison S, Bryden L, Faulkner G, Hoffman PS, Agocs L, Briand GG, Burford N, Maguire H. Antimicrobial activities of synthetic bismuth compounds against *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 582-8.

Malagelada JR, Rodríguez de la Serna A, Dammann HG, Pons M, Armas C, Sala M, Tena X, Celdrán E. Sucralfate therapy in NSAID bleeding gastropathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003; 1: 51-6.

Malik R, Sangwan A, Saihgal R, Jindal DP, Piplani P. Towards better brain management: nootropics. Curr Med Chem. 2007;14: 123-31.

Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the management of *E. coli* urinary tract infections. In Vivo. 2006; 20: 613-9.

Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM. The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen *Burkholderia cenocepacia*. FEMS Microbiol Lett. 2012; 328: 61-9.

Molina M, Contreras CM, Tellez-Alcantara P. *Mimosa pudica* may possess antidepressant actions in the rat. Phytomedicine. 1999; 6: 319-23.

Navarro JF, Gallego E, Avilés J. Recurrent severe acute hepatitis and omeprazole. Ann Intern Med. 1997; 127: 1135-6.

Nozaki-Taguchi N, Shutoh M, Shimoyama N. Potential utility of peripherally applied loperamide in oral chronic graft-versus-host disease related pain. Jpn J Clin Oncol. 2008; 38: 857-60.

Parasassi T, Brunelli R, Bracci-Laudiero L, Greco G, Gustafsson AC, Krasnowska EK, Lundeberg J, Lundeberg T, Pittaluga E, Romano MC, Serafino A. Differentiation of normal and cancer cells induced by sulfhydryl reduction: biochemical and molecular mechanisms. Cell Death Differ. 2005; 12: 1285-96.

Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. Postgrad Med. 2009; 121: 162-8.

Porpora MG, Brunelli R, Costa G, Imperiale L, Krasnowska EK, Lundeberg T, Nofroni I, Piccioni MG, Pittaluga E, Ticino A, Parasassi T. A promise in the treatment of endometriosis: an observational cohort study on ovarian endometrioma reduction by N-acetylcysteine. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 240702.

Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? Br J Community Nurs. 2002; 7: 316-20.

Ray SB, Verma D, Wadhwa S. Acute analgesic effect of loperamide as compared to morphine after intrathecal administration in rat. Indian J Exp Biol. 2005; 43: 425-9.

Sandig C, Flechtenmacher C, Stremmel W, Eisenbach C. Pantoprazole induces severe acute hepatitis. Z Gastroenterol. 2011; 49: 207-10.

Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D. St John's wort (*Hypericum perforatum*) versus sertraline and placebo in major depressive disorder: continuation data from a 26-week RCT. Pharmacopsychiatry. 2012; 45: 275-8.

Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. Paediatr Drugs. 2007; 9: 195-204.

Schwartz JT, Gyorkey F, Graham DY. Cimetidine hepatitis. J Clin Gastroenterol. 1986; 8: 681-6.

Sharma S, Chhibber S, Mohan H, Sharma S. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorates acute pneumonia induced by Klebsiella pneumoniae in BALB/c mice. Can J Microbiol. 2013; 59: 503-10.

Shelton RC. St John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depression. J Clin Psychiatry. 2009; 70: 23-7.

Shors T, McFadden SH. 1918 influenza: a Winnebago County, Wisconsin perspective. Clin Med Res. 2009; 7: 147-56.

Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 101-7.

Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. Nutr Rev. 1995; 53: 71-4.

Swann JP. FDA and the practice of pharmacy: prescription drug regulation before the Durham-Humphrey Amendment of 1951. Pharm Hist. 1994 ; 36: 55-70.

Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. Eur J Clin Nutr. 2003; 57: 1193-7.

Tsuyuki RT, Landry E, Lalonde L, Taylor J. Results of a national survey on OTC medicines, Part 3: Perceived time expectations for clinical encounters associated with over-the-counter medicines. Can Pharm J (Ott.). 2012; 145: 116-118.

Umaru T, Nwamba C, Kolo I, Nwodo U. Antimicrobial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with respect to immunological response: Diclofenac sodium as a case study. Afr J Biotechnol. 2009; 8: 7332-9.

Valdez HJ. Tyrothricin in laryngeal tuberculosis. Dia Med. 1950; 22: 2539-40.

Vech RL, Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse The effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal 5'-phosphate metabolism. J Clin Invest. 1975; 55: 1026-32.

Viana de Miguel C, Alvarez García M, Sánchez Sánchez A, Carvajal García-Pando A. Lansoprazole-induced hepatitis. Med Clin (Barc). 1997; 108: 599.

Ward JR. Update on ibuprofen for rheumatoid arthritis. Am J Med. 1984; 77: 3-9.

Zara S, Rapino M, Sozio P, Di Stefano A, Nasuti C, Cataldi A. Ibuprofen and lipoic acid codrug 1 control Alzheimer's disease progression by down-regulating protein kinase C ε-mediated metalloproteinase 2 and 9 levels in β-amyloid infused Alzheimer's disease rat model. Brain Res. 2011; 1412: 79-87.

Zurita MP, Muñoz G, Sepúlveda FJ, Gómez P, Castillo C, Burgos CF, Fuentealba J, Opazo C, Aguayo LG. Ibuprofen inhibits the synaptic failure induced by the amyloid-β peptide in hippocampal neurons. J Alzheimers Dis. 2013; 35: 463-73.

CAPÍTULO

3

GERENCIAMENTO DE DOR

3.1 - CONCEITO DE DOR

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain - IASP) define dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão". É derivada de uma definição feita por Harold Merskey que foi publicada pela primeira vez em 1979 (*Merskey et al., 1979*). Este conceito não é abrangente, pois não fala da dor com origem abstrata, como é o caso da dor psicológica. Por exemplo: dor da perda de um ente querido (pai, mãe, filho ou filha). Este tipo de dor é muito pior do que a dor provocada por dano físico (ver figura 1.3 e figura 3.3).

Mesmo assim, vários conceitos podem ser apresentados:

1) Um **sistema de sinalização de alarme :** mecânica e nervosa;

2) Uma **percepção**: audição ou gosto desagradável;

Por exemplo: um aparelho de ultrassom potente pode provocar dor nos ouvidos e sensação desagradável nos dentes e ossos;

3) Somente sabemos da dor pelos **relatos e ações.**

Dor é o que o paciente diz que "dói". Não pode ser definida independente da pessoa que a experimenta.

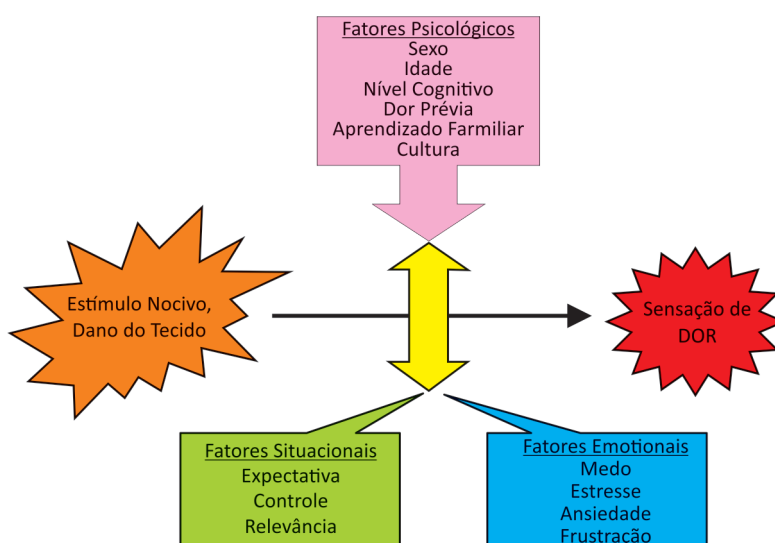



Figura 1.3 - fatores que influenciam no surgimento da dor.

3.2 - EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Sociedade Brasileira de Estudos para a Dor (SBED), o percentual médio de pessoas afetadas por algum tipo de dor crônica (aquela com duração mínima de seis meses), no Brasil, varia de estado para estado e

pode ser de 15% a 40% da população. Estudos disponíveis revelam que em São Luís (MA), por exemplo, o índice de queixas de dores crônicas chega a 47%, enquanto em Salvador (BA), chega a 41% e, em São Paulo, fica entre 30% e 40%. Entre a população mundial, 20% a 30% sofrem com essas dores.

Um estudo recente, realizado no Estado de São Paulo, mostra que 29,7% dos idosos possuem algum tipo de dor crônica. Os locais mais frequentes foram os membros inferiores (21,9%) e a região lombar (25,4%). A dor foi considerada moderada em 45,8% e intensa em 46% dos idosos. Dor crônica esteve associada à mobilidade precária (Dellaroza, 2013).

Estas estatísticas mostram o grau de importância do farmacêutico no controle e gerenciamento da dor, pois é o primeiro profissional de saúde no qual o paciente irá entrar em contato. A farmácia é o local de mais fácil acesso. Existem mais farmácias do que postos de saúde no País.

3.3 - TEMPO DE DURAÇÃO

Com relação ao tempo de duração, a dor pode ser classificada em **aguda** e **crônica**.

3.3.1 - DOR AGUDA

A dor aguda tem duração limitada (com menos de seis meses de duração) e está relacionada a um evento ou trauma. Ela tem como objetivo fazer com que evitemos piorar algum ferimento provocado por uma causa externa.

Está relacionada a um processo natural de "cura" do corpo. Ex.: dor de dente. Uma vez que o dentista faça o tratamento de canal ou extraia o dente, a dor termina.

Outros exemplos de dor aguda:

- Dor pós-operatória aguda;
- Entorses e distensões;
- Machucar ao praticar esportes;
- Dor periódica;
- Dores de cabeça.

3.3.2 - DOR CRÔNICA

Dor crônica é aquela com duração mínima de seis (6) meses, ou seja, que persiste além do tempo de cura e por um tempo indeterminado. Às vezes nenhuma patologia específica é identificada. Pode ocorrer por uma interação complexa entre o psicológico e o físico. Ex.: fibromialgia - significa dor da fibra muscular. O paciente relata uma "dor em todo corpo que dói até os ossos". Esta dor não tem uma origem e não é um sinal de alarme.

Outros exemplos de Dor Crônica:

- Dor crônica nas costas e no pescoço;
- Dor de cabeça diária crônica;
- Dor músculo-esquelética

–Incluindo: polimialgia, osteoartrite, artrite reumatoide;

- Neuropatia diabética dolorosa;
- Neuralgia pós-herpética;
- Dor do membro fantasma.

3.3.3 - DOR AGUDA versus DOR CRÔNICA

A dor aguda e crônica são diferentes entidades clínicas. A dor aguda é provocada por uma doença ou lesão específica. Ela serve a um propósito biológico útil, estando associada com espasmo muscular e ativação do sistema nervoso simpático, sendo auto-limitada. Pode e deve ser interpretada como **um sinal de alerta** (Grichnik & Ferrante, 1991).

A dor crónica, ao contrário, pode ser considerada um estado de doença. Já não tem função de sinal de alerta ou defesa. É dor que supera o tempo normal de cura, se associada com uma doença ou lesão. A dor crônica pode surgir de estados psicológicos (ver figura 3.3), não serve para nada biológico, e não tem ponto final reconhecível (Grichnik & Ferrante, 1991). Merece

atenção, pois diminui a qualidade de vida do paciente, podendo ser incapacitante, restringindo a movimentação, atividade e bem estar.

3.4 - ORIGEM DA DOR

Duas Principais Categorias:

3.4.1 - Dor Nociceptiva - Dor que ocorre devido à estimulação de receptores de dor em tecidos superficiais ou profundos. Esta dor é o resultado de injúria (ação mecânica) ou inflamação (Nicholson, 2006) (ver Figura 2.3).

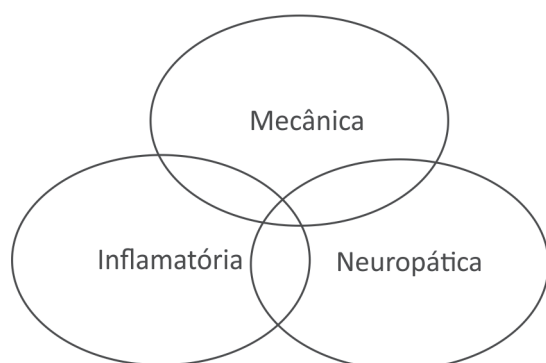



Figura 2.3: Esquema mostrando origem da dor.

3.4.2 - Dor Neuropática - É a dor que aparece como um resultado de lesões ou doença que afetam o sistema nervoso somatossensorial, quer na periferia ou na região central do organismo. Exemplos de dor neuropática incluem polineuropatia dolorosa, esclerose múltipla, Doença de Parkinson, pacientes com histórico de abuso de álcool, pacientes HIV positivos, neuralgia pós-herpética (vírus da Herpes Zoster), neuralgia trigeminal (nervos da face), dor pós-acidente vascular cerebral, pacientes diabéticos, traumas diretos na região por onde existem nervos ou terminações nervosas, hérnia de disco (compressão de nervos da coluna), pacientes com deficiência de vitaminas do complexo B (Baron et al., 2010; Nicholson, 2006).

As vitaminas B6 e B12, em altas doses (nomes comerciais: Metadoxil®, Alginac®, Citoneurin®, Rubranova®, etc.), têm efeito contra dor neuropática (Kopruszinski & Reis, 2012).

Três condições comuns que são frequentemente associadas com dor neuropática aguda e crônica são: neuropatia diabética dolorosa periférica, neuralgia pós-herpética dolorosa e câncer (Nicholson, 2006).

A dor no paciente com câncer possui 4 origens:

- **Malignidade**
  – Exemplo: infiltração do tumor, fraturas.
- **Dor provocada pelo tratamento**
  – Exemplo: radioterapia, mucosite.
- **Debilidade**
  – Exemplo: escaras.
- **Não relacionada**
  – Exemplo: histórico de dor na parte inferior das costas.

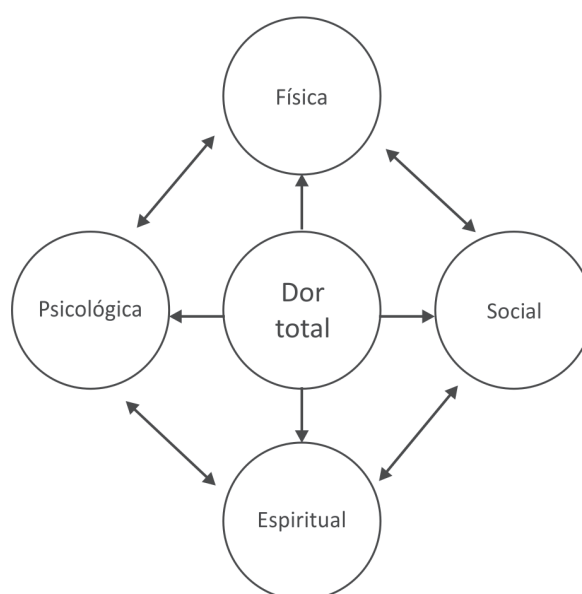



Figura 3.3 - Esquema mostrando que a dor pode ter origem física, mas também pode ter origem em algo abstrato (dor psicológica, social e espiritual).

3.5 - DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA DOR

Na maioria das vezes, a dor pode ser tratada. Porém, frequentemente, o tratamento prescrito não é apropriado. Antes de recomendar ou prescrever qualquer tratamento, o farmacêutico ou o médico devem classificar a dor do paciente. Esta classificação é feita, através de perguntas sistemáticas, usando o questionário que se segue.

O questionário é dividido em duas partes: (i) avaliação do paciente e (ii) avaliação da dor. Veja abaixo:

3.5.1 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE (PARTE 1)

Objetivo é individualizar a terapia analgésica.

Características para avaliar o paciente:

Perguntas que devem ser feitas para o paciente com o objetivo de preencher a ficha de anamnésia.

- Idade, sexo, peso;
- Cultura (nível sócio econômico);
- Sinais vitais;
- Alergias/Reação adversa ao medicamento;
- Tolerância a opióide ou opiáceo;
- Situação respiratória;
- Função renal/hepática;
- Outras co-morbidades médicas;
- Estado mental;
- Outros medicamentos que o paciente está usando - verificar incompatibilidade medicamentosa;
- Disponibilidade de vias oral / retal.

3.5.2 - AVALIAÇÃO DA DOR (PARTE 2)

• Histórico da Dor (LINDICAAIF – acrônimo – letra inicial de cada palavra abaixo para lembrar com mais facilidade. O melhor é fazer tudo por escrito):

– Localização (onde é a dor?);

– Intensidade (mostrar a escala visual analógica para o paciente);

– Natureza (quando começou e como foi?);

– Duração (quanto tempo dura a dor?);

– Início, Término (é contínua ou intermitente?);

– Concomitantes (a dor é apenas em um local ou em vários ao mesmo tempo?);

– Agravante;

– Alívio (sente alívio em alguma hora ou ao ingerir algo?);

– Irradiante (ela dói em um local e se irradia para outro?);

– Frequência (com que frequência a dor ocorre?).

Medir a dor (e sua possível intensidade) é uma ferramenta importante para o seu controle efetivo. Como dor é algo subjetivo, foram criados métodos para tentar quantifica-la. Nenhum destes métodos consegue realmente quantificar a intensidade da dor, que varia em patologias diferentes. Mesmo assim, tais métodos são úteis para sistematizar o receituário e acompanhar o tratamento do paciente da forma mais adequada possível.

O farmacêutico terá que fazer perguntas e ser um verdadeiro "intrometido". Não adianta prescrever um analgésico sem ter todas as informações corretas.

3.5.3 - ESCALAS DE DOR

Depois de obtidas estas informações, tentamos quantificar a dor através de uma escala:

3.5.3.1 - ESCALAS UNIDIMENSIONAIS

3.5.3.1.A - ESCALA VERBAL

Quantificação da experiência dolorosa por meio de uma conversa:

O paciente pode estar com uma:

Dor leve;

Dor moderada;

Dor forte;

Dor insuportável;

Ou a pior das dores.

3.5.3.1.B – ESCALA NUMÉRICA

Quantificação da dor através de números: o farmacêutico pergunta para o paciente que nota dá para a dor, em uma escala de zero a dez. Sendo zero nenhuma dor e 10 a pior que se pode sentir.

3.5.3.1.C – ESCALA DE FACES

O paciente quantifica sua dor pela identificação com a angústia que lhe causa.

3.5.3.1.D – COMBINAÇÃO DE ESCALAS ou ESCALA HÍBRIDA ou ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

A combinação da escala numérica e a de faces está ilustrada na figura 4.3. O farmacêutico deve mostrar a escala para o paciente e pedir para ele identificar o tipo de dor.

A ESCALA VISUAL ANALÓGICA e AS DOENÇAS:

- **BRANDA OU LEVE – 1 a 3:**
- Exemplos:
- Dor de cabeça tensional;
- Dor no corpo provocada por gripe;
- Dor muscular por exercício físico.

- **MODERADA – 4 a 6:**
- Exemplos:
- Dor de dente comum;
- Cólica menstrual;
- Tendinite;
- Enxaqueca.

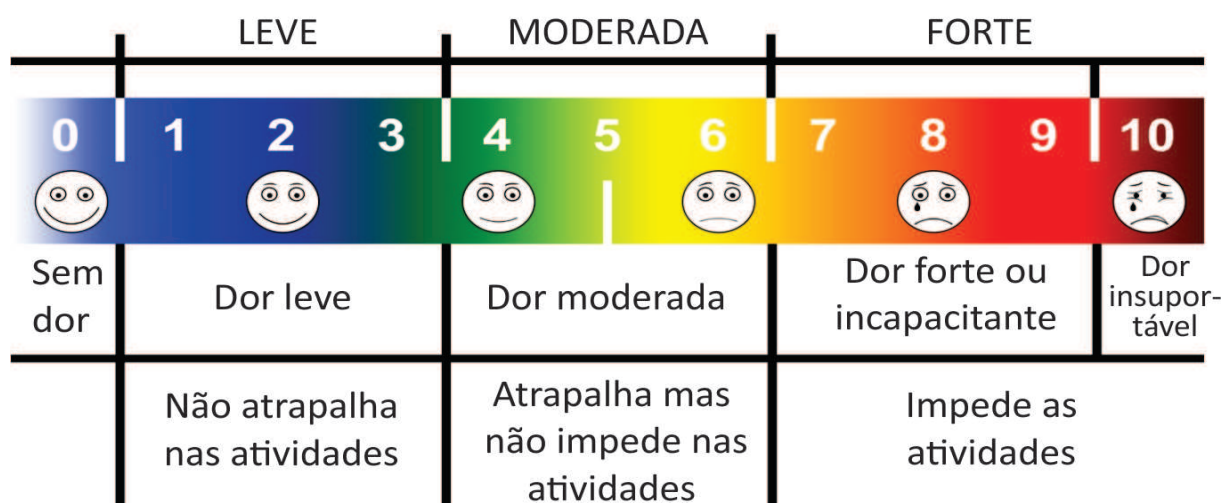



Figura 4.3 - Escala Visual Analógica (EVA).

• **SEVERA OU GRAVE – 7 a 10**

• Exemplos:

• Dores neuropáticas causadas por Herpes-Zoster;

• Diabetes e neuralgia do trigêmio;

• Cólica renal;

• Pancreatite;

• **Câncer.**

(Alves et al., 2012)

3.5.3.2 - ESCALAS MULTIDIMENSIONAIS

Uma delas é o questionário de dor MCGILL. Ele faz avaliação de aspectos sensoriais, afetivos, avaliativos e intensidade da dor. Contém 78 descritores de dor, divididos em 4 grandes grupos que são divididos em 20 subgrupos. Escala muito complexa para ser usada no atendimento primário à saúde (Melzack, 1975; Stein & Mendl, 1988).

3.6 - TRATAMENTO DA DOR

Como tratar a dor usando a Escala de DOR?

Deve ser usada a Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), criada em 1986, com o objetivo de sistematizar o tratamento da dor. Com o resultado apontado pelo paciente usando a escala visual analógica (EVA), o farmacêutico ou o médico podem prescrever o tratamento mais adequado (Vargas-Schaffer, 2010).

A Escala Visual Analógica é usada simultaneamente à Escada Analgésica da OMS (veja figura 6.3).

A Escada Analgésica é dividida em 3 degraus:

• Dor branda (1 a 3)—prescrever dipirona ou acetaminofeno (paracetamol) ou aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) sem interrupção;

• Dor moderada (4 a 6) —o farmacêutico pode prescrever opióides de livre dispensação: Atroveran® (cloridrato de papeverina + dipirona sódica + *Atropa beladona*), dextrometorfano (Trimedal Tosse® dose de 120mg a 180mg por dia; Ben Abraham et al, 2002), loperamida (Imosec®) ou opiáceos sob prescrição médica como Elixir Paregórico® (extrato de *Papaver somniferum*). E também vitaminas B6 e B12 (Metadoxil®, Alginac®, Citoneurin®, Rubranova®).

Prescrição feita somente pelo médico (retenção de receita): opióides brandos, por exemplo, codeína, tramadol (Tramil®), hidrocodona (Vicondin®), propoxifeno (Doloxene®), oxicodona (Oxycontin®);

Figura 5.3 - Escala Visual Analógica e seu uso na prescrição de analgésicos.

• Dor severa (7 a 10)— **Prescrição feita somente pelo médico (retenção de receita):** morfina, petidina ou meperidina (Dolantina®, Piperosal®, Dolosal®, Demerol®), fentanil, metadona.

Princípios de Prescrição de Analgésicos

Para prescrever algum medicamento para dor, é necessário mostrar a escala visual analógica ao paciente (figura 5.3) e, a partir da informação obtida, seguir a escada de analgésicos (figura 6.3).

- Escada de Analgésicos
- Adjuvantes -
  - **Anti-convulsivantes**
  - **Anti-arrítmicos**

Organização Mundial de Saúde (OMS)
Método da Escada Analgésica

Dor severa 7-10/10
Opioides potentes (exemplo: morfina, fentanil, metadona) + não opioide
Dor moderada 4-6/10
Opioides frac os (codeína ou tramadol) + não opioide (exemplo: paracetamol
Dor branda 1-3/10
Paracetamol, dipirona, AINES
Iniciar com medicação por via oral.
A cada visita, o paciente deve ser reavaliado.

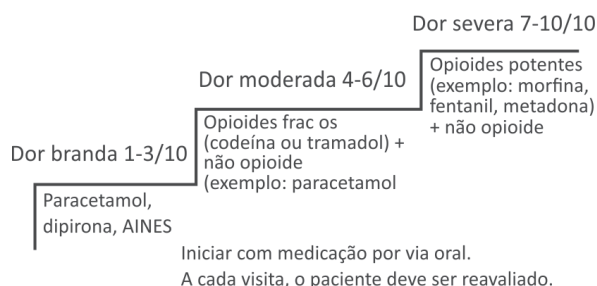



Figura 6.3 - Escada Analgésica e seu uso no tratamento da dor.

O prescritor deve ascender para um degrau superior em caso de falha na prescrição anterior (figura 6.3). Seguir o algoritmo presente na figura 7.3.

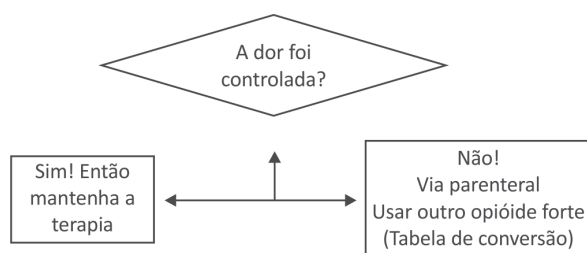



Figura 7.3 - Algoritmo da Escada Analgésica.

Obs.: Toda prescrição de opioide ou opiáceo deve ser concomitante com um laxante.

ESTUDO DE CASO 1

Pediram a você para recomendar a analgesia de um paciente incluindo escolha de medicamento, dose e duração do tratamento. Quais os fatores do paciente você precisa considerar?

Neste ponto, o farmacêutico tem que ser suficiente responsável para saber o que ele pode ou não gerenciar. No caso de uma dor de dente, deve ser receitado um AINES (anti-inflamatório não esteroidal) inibidor da COX1 e COX2. Evitar nimesulida (devido sua ação pró-tombótica). Deve ser prescrito diclofenaco (devido sua ação analgésica e também antibiótica – ver capítulo de ANTIBIÓTICOS NÃO CONVENCIONAIS). Porém, tanto o diclofenaco (100 mg por dia) ou o flurbiprofeno (8,75 mg por dia) ou ibuprofeno (400 mg , 3 vezes ao dia) são inibidores da COX2 e podem gerar problemas gástricos. Para evitar os problemas gástricos, deve-se receitar também o salicilato de bismuto (4 comprimidos por dia) (que tem efeito anti-ulceroso, antibiótico e anti-inflamatório – ver capítulo sobre "ANTIBIÓTICOS NÃO CONVENCIONAIS"). Após a receita, o farmacêutico deve encaminhar imediatamente o paciente ao dentista mais próximo para localizar a origem da dor. Dependendo da hora (11 horas da noite, por exemplo), o farmacêutico pode receitar os medicamentos supracitados, mas aconselhar sempre o paciente a procurar o dentista. Lembrando que o farmacêutico é o profissional de atendimento primário à saúde. Ultrapassado os conhecimentos básicos, o paciente deve ser sempre encaminhado ao profissional de saúde especialista: dentista, médico, fisioterapeuta, etc...

ESTUDO DE CASO 2

O Dr. Gregory House do seriado "Dr. House" é viciado em Vicodin® (nome comercial da hidrocodona - um opióide usado para dor). Em alguns episódios da série, o Dr. House chega a ter problemas com a polícia por falsificar receitas médicas (ele como médico não pode emitir receitas de controlados para si mesmo). Ou pior:

ele chega a martelar o dedo para aliviar a dor da perna. Com as informações deste capítulo, você conseguiria ajudá-lo a controlar a dor da perna com algum composto (ou compostos) livre de receita?

Respostas para o problema:

1) **dextrometorfano** (nome comercial Trimedal Tosse®) na concentração de 120mg por dia (60 mg a cada 12 horas) a 180 mg por dia (60 mg a cada 8 horas) (Weinbroum et al., 2000; Salehi et al., 2011). Vantagem: além de aliviar a dor na perna, o dextrometorfano é usado para tratamento de pessoas viciadas em opióides ou opiáceos (caso do Dr. House);

ou

2) **Loperamida** (comercialmente conhecido como Imosec® - usado para diarreias. Porém, como é um opióide pode ser usado para dor e tosse). A dose para dor intensa é alta. Veja capítulo 2. Lembrando que todo opiáceo ou opióide serve para dor, diarreia e tosse. Também é usada para combater vício de opiáceos ou opióides (dose de 70 a 100 mg por dia – Daniulaityte et al., 2013);

ou

3) **Cloridrato de papaverina** 30mg, 2 vezes por dia (Atroveran ®);

ou

4) **Elixir Paregórico –** contém opiáceos (codeína e morfina). O Elixir Paregórico® é um extrato de *Papever somniferum*). E não precisa de retenção de receita.

Todos estes medicamentos irão induzir prisão de ventre. O Vicodin®, já faz isto com o Dr. House. A receita concomitante de um laxante se faz necessária.

ESTUDO DE CASO 3

Paciente chegou na farmácia relatando estar com dor e inflamação. Disse também que possui reação alérgica aos AINES. Neste caso, qual anti-inflamatório seria ideal?

Para responder esta questão é necessário saber o histórico do paciente. O que o paciente tem? Qual a origem da inflamação e da dor? Artrite? Bursite? Inflamação vinda de uma infecção? Uma doença auto-imune? Quando começou o problema? Uma semana atrás? Dez anos atrás? Para mudar uma prescrição e ver o medicamento mais adequado para cada caso, é necessário saber o histórico anterior de toda a inflamação e a dor. A origem da dor. Quais são os AINES que o paciente tomou e teve reação alérgica? Que tipo de alergia apresentou? Uma simples aspirina pode desencadear Síndrome de Stevens-Johnson.

De acordo com a paciente, ela caiu de uma escada e desde então o tornozelo sempre dói e fica inchado. Os medicamentos usados pela mesma e que desencadearam a alergia foram: AAS, dipirona, ibuprofeno, nimesulida e naproxeno. O único que ainda não apresentou nenhuma complicação foi o paracetamol (que não é um anti-inflamatório – é analgésico e anti-térmico). A paciente não sabia dizer quanto de paracetamol ingeriu.

RESPOSTA: O maior problema é a paciente continuar tomando paracetamol. O risco de hepatotoxicidade é muito alto. O farmacêutico deve olhar a palma da mão da paciente para ver se ela não está com problemas de fígado (provocado pelo paracetamol). Se a palma da mão estiver amarelada, ela pode estar apresentando problemas e deve ser encaminhada para exames médicos específicos. Antes, uma receita de N-acetil-cisteína (600mg por dia, 3 vezes ao dia, durante 3 dias) deve ser feita pelo farmacêutico. Além disto, na prescrição também deve conter: controitina e glicosamina (Artroliv®) 2 vezes ao dia; ômega 3 e 6 (1 grama – 4 vezes ao dia) e Metadoxil® 500mg 1 vez ao dia durante 30 dias. Esta é a parte do farmacêutico. Ele deve encaminhar a paciente para um médico ortopedista para saber a origem da dor. Lembrando que DOR AGUDA É SINAL DE ALARME.

ESTUDO DE CASO 4

Estágio na farmácia

Há algum tempo um dos meus alunos (que faz estágio em uma farmácia) relatou que chegou um paciente com dor nas costas. Qual deveria ser o procedimento a ser tomado?

1) Uma anamnésia deve ser feita:

Quando começou a dor?

Foi uma mal jeito nas costas?

Você sente esta dor com frequência?

2) Mostrar a Escala Visual Analógica e ver a intensidade de dor nas costas;

3) Prescrever um medicamento de acordo com o nível de dor, seguindo a Escala Visual Analógica.

4) Uma vez receitado um medicamento (por exemplo, ibuprofeno 400mg, a cada 8 horas), pedir ao paciente para retornar à farmácia, após uma semana;

5) Quanto o paciente retornar à farmácia, o farmacêutico deve refazer a anamnésia acima descrita, mostrar novamente a Escala Visual Analógica para verificar se houve diminuição da dor;

6) Se não houver melhora no quadro de dor (ou a dor piorou), o paciente deve ser encaminhado ao médico para diagnóstico e saber origem da dor.

7) Em outras, palavras, o analgésico receitado pelo farmacêutico (no caso de uma dor crônica) serve como um paliativo até que se saiba a origem da dor.

ESTUDO DE CASO 5

Paciente com câncer em fase terminal. Mesmo com aplicação de morfina reclama de dor. O que foi feito?

Lembrando que a morfina induz o aumento do tumor por induzir angiogênese (aumento dos vasos sanguíneos para alimentar o tumor). E isto é um agravante para o câncer. De acordo com Farooqui e colaboradores (2007), isto pode ser evitado se a morfina for misturada com CELECOXIB.

Opioide que pode substitui a morfina é o dextrometorfano (120 mg a 180 mg por dia; Ben Abraham et al., 2002).

Estes dados servem ao farmacêutico que trabalha no hospital.

ESTUDO DE CASO 6

Qual é o número máximo de comprimidos de hidrocodona/acetaminofeno 5 mg/500 mg (por exemplo, Vicodin®), pode ser prescrito pelo médico, com segurança, por um período de 24 horas?

A) 4 comprimidos por dia

B) 6 comprimidos por dia

C) 8 comprimidos por dia

D) Não há dose máxima. O médico pode prescrever uma quantidade infinita.

Resposta: A resposta correta é a letra “C”, ou seja, 8 comprimidos por dia.

Justificativa: 4.000 mg de paracetamol (também chamado de acetaminofeno), em 24 horas, é seguro para a maioria dos pacientes. Porém, a dose máxima pode ser modificada de forma significante no caso de idosos: o médico deve prescrever 50% da dose padrão, ou seja, no máximo, 4 comprimidos por dia. Este medicamento não deve ser prescrito pelo médico (e nem dispensado e/ou manipulado pelo farmacêutico) para doentes com:

a) Doença renal ou hepática;

b) Histórico de consumo significativo de álcool.

Ver capítulo de “Intoxicações Medicamentosas”: caso de uso excessivo de paracetamol em quantidades maiores do que 4,000mg (ou 4 gramas) por dia.

ESTUDO DE CASO 7

Paciente, sexo feminino, 40 anos de idade, com histórico de estágio IV de câncer de ovário relata dor e queimação leve a moderada em suas mãos e pés. Ibuprofeno não foi efetivo. O que você sugere?

A Um inibidor de COX-2

B. Capsaicina tópica

C. Um esteroide

D Um adjuvante com atividade na dor neuropática

Resposta:

Letra "D": Um adjuvante com atividade na dor neuropática.

Caracterizada por dor aguda, choques elétricos, parestesias, disestesia.

A dor neuropática muitas vezes não responde (ou responde mal) aos AINEs e opióides.

Os antidepressivos tricíclicos tem efeito sobre dor neuropática (só podem ser receitados pelo médico com a retenção da receita médica):

Efeito analgésico separado do efeito anti-depressivo.

Amitriptilina: é o medicamento mais estudado, mas tem efeitos colaterais. Os mais tolerados são nortriptilina e desipramina, porém foram pouco estudados para dor neuropática.

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina têm pouca evidência de efeito analgésico. Como o nome indica, ambos inibem a recaptação da serotonina e norepinefrina

Eficácia nas síndromes de dor neuropática ou dor associada com depressão. Exemplo: duloxetina (Cymbalta ®), venlafaxina (Effexor ®).

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE: Quando chegar uma receita desta na farmácia, é aconselhável receitar vitamina B6 em alta dose (Metadoxil® 500mg) 1 comprimido por dia. Os motivos principais são dois:

a) vitamina B6 tem efeito analgésico e ajuda a diminuir a dor;

b) os antidepressivos tricíclicos expoliam vitamina B6 do organismo. O que pode provocar uma falta desta vitamina no organismo.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Alves AMB, Natour J, Assis MR, Feldman D. Avaliação de instrumentos de medida usados em pacientes com fibromialgia. Rev. Bras. Reumatol. 2012; 52: 496-506.

Andreas S, Hopkins SJ, Rothwell NJ & Luheshi GN. The role of TNF-a in fever: opposing actions of human and murine TNF-oa and interactions with IL-fl in the rat. Br J Pharmacol. 1996; 118: 1919–24.

Ballet S, Salvadori S, Trapella C, Bryant SD, Jinsmaa Y, Lazarus LH, Negri L, Giannini E, Lattanzi R, Tourwé D, Balboni G. New 2',6'-dimethyl-L-tyrosine (Dmt) opioid peptidomimetics based on the Aba-Gly scaffold. Development of unique mu-opioid receptor ligands. J Med Chem. 2006; 49: 3990-3.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010; 9: 807-19.

Ben-Abraham R, Marouani N, Kollender Y, Meller I, Weinbroum AA. Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: a double-blind crossover trial involving three patients. Clin J Pain. 2002; 18: 282-5.

Boettcher C., Fellermeier M., Boettcher C., Drager B, Zenk M.H. How human neuroblastoma cells make morphine. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2005; 102: 8495-500.

Boron WF. Chapter 58 in: Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approaoch. Elsevier/Saunders. 2003; 1300. ISBN 1-4160-2328-3.

Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, Cameron D, Perera S, Chen L, Sheth A. "I just wanted to tell you that loperamide WILL WORK": a web-based study of extra-medical use of loperamide. Drug Alcohol Depend. 2013; 130: 241-4.

Dellaroza MSG, Pimenta CAM, Duarte YA, Lebrão ML. Dor crônica em idosos residentes em São Paulo, Brasil: prevalência, características e associação com capacidade funcional e mobilidade (Estudo SABE). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2013; 29: 325-34.

Diener H: Leczenie bólu. Zespoly bólowe – metody postepowania. Urban & Partner, Wroclaw, 2005; 294-96.

De Souza GE, Cardoso RA, Melo MC, Fabricio AS, Silva VM, Lora M, et al. A comparative study of the antipyretic effects of indomethacin and dipyrone in rats. Inflamm Res. 2002; 51: 24–32.

Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, *et al.* COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. Br J Cancer. 2007; 97: 1523-31.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache. 2006; 46: 444-53.

Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. Mt Sinai J Med. 1991; 58: 217-20.

Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4: CD008041.

Kopruszinski CM, Reis RC, Chichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. Life Sci. 2012; 91: 1187-95.

Koyuncuoðlu H, Saydam. The treatment of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990; 28: 147-52.

Kream R.M., Stefano G.B. De novo biosynthesis of morphine in animal cells: An evidence-based model. Med. Sci. Monit. 2006; 12: RA207–19.

Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. Headache 2005; 45: 283-92.

Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyrone: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. Eur J Pharmacol. 1985; 114: 375–81.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1: 277-99.

Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain. 1979; 6: 249-250.

Muller A, Glattard E, Taleb O, Kemmel V, Laux A, Miehe M, Delalande F, Roussel G, Dorsselaer AV, Metz-Boutigue MH, Aunis D. and Goumon Y. Endogenous Morphine in SH-SY5Y Cells and the Mouse Cerebellum. PLoS ONE. 2008; 3: e1641.

Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. Am J Manag Care. 2006; 12: S256-62.

Raw I, Schmidt BJ, Merzel J. Catecholamines and congenital pain insensitivity. Braz J Med Biol Res. 1984; 17: 271-9.

Rezende RM, Franca DS, Menezes GB, WGP dos Reis, Bakhle YS, Francischi JN: Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in amodel of inflammmatory pain. Br J Pharmacol. 2008; 153: 760-68.

Roth J, De Souza GE. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation.Braz J Med Biol Res. 2001; 34: 301–14.

Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hübschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. Neurol Clin. 2006; 24: 421–39.

Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hübschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. Immunol Allergy Clin North Am. 2009; 29: 229–45.

Salehi M, Zargar A, Ramezani MA. Effects of Dextromethorphan on reducing methadone dosage in opium addicts undergoing methadone maintenance therapy: A double blind randomized clinical trial. J Res Med Sci. 2011; 16: 1354-60.

Shinoda K, Hruby VJ, Porreca F. Antihyperalgesic effects of loperamide in a model of rat neuropathic pain are mediated by peripheral δ-opioid receptors. Neurosci Lett. 2007; 411: 143-46.

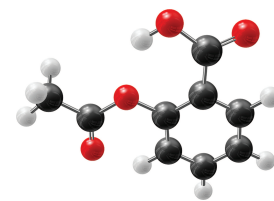
Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th Ed. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet-activating factor. New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2006; 653-70.

Stein C, Mendl G. The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. Pain. 1988; 32: 251-255.

Tatsuo MA, Carvalho WM, Silva CV, Miranda AE, Ferreira SH, Francischi JN. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. Inflammation. 1994; 18: 399-405.

Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can Fam Physician. 2010; 56: 514-7.

Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. The role of dextromethorphan in pain control. Can J Anaesth. 2000; 47: 585-96.

Żukowski M, Kotfis K. (2009) Safety of metamizol and paracetamol for acute pain treatment. Anaesthesiol Intensive Ther. 2009; 3; 141- 45.

CAPÍTULO

4

ESCOPOLAMINA (ou HIOSCINA) DOR ABDOMINAL E ESPASMOS

4.1 - CONCEITO e ORIGEM

Escopolamina é um medicamento alcaloide encontrado como um metabólito secundário de plantas da família das *Solanáceas*.

Exemplos de plantas que produzem escopolamina são meimendro (*Hyoscyamus niger*) e estramônio (*Datura Stramonium*). O primeiro nome comercial ou de referência da escopolamina é Buscopan®.

Interessante notar que é um composto natural, e que contém efeitos adversos. Se algo é natural não quer dizer que não seja prejudicial à saúde. Lembrando que cocaína e maconha são naturais e prejudicam a saúde. O outro nome da escopolamina é hioscina. O N-butilbrometo de hioscina é um derivado da hioscina que é extraído das folhas da corticeira ou *Duboisia (Duboisia myoporoides)* encontradas na Austrália (Samuels, 2009).

Figura 2.4 - Fotos da planta *Hyoscyamus niger.*

4.2 - CONSTITUIÇÃO QUÍMICA

Drogas alcaloides ou medicamentos alcaloides são definidos como aminas que são produzidas por uma planta. Muitas têm efeito anestésico e analgésico.

Figura 1.4 - Ilustrações e fotos mostrando a planta *Datura stramonium*

Fórmula Química

$C_{17}H_{21}NO_4$

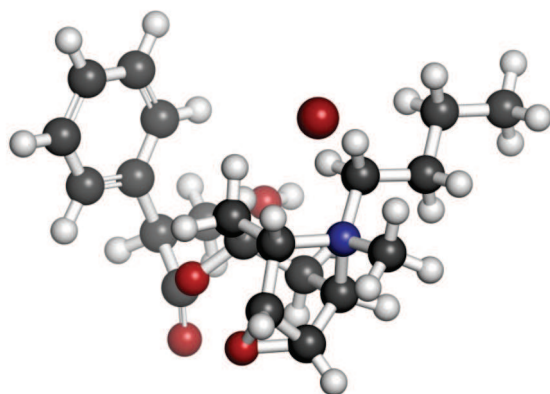



Figura 3.4 - Estrutura química espacial da molécula de butil-escopolamina

4.3 - ESCOPOLAMINA: um dos "soros da verdade"

Em 1950, no projeto MKULTRA, a CIA investigou o uso de escopolamina como "soro da verdade".

Projeto MKUltra é o nome em código de uma operação de pesquisa do governo dos EUA usando engenharia comportamental em seres humanos através da Divisão de Inteligência Científica da CIA. O programa começou no início da década de 1950, foi oficialmente sancionado em 1953, sendo reduzido em 1964 e, novamente, em 1967. Foi oficialmente interrompido em 1973 (Thomas, 1977) O programa envolvia muitas atividades ilegais; em particular, usando cidadãos americanos e canadenses inconscientes como cobaias, o que levou a controvérsias quanto à sua legitimidade (Russell, 2008). MKUltra usou inúmeras metodologias para manipular os estados mentais das pessoas e alterar as funções cerebrais, incluindo a administração sub-reptícia de drogas (especialmente LSD) e outros produtos químicos, hipnose, privação sensorial, isolamento, abuso verbal e sexual, bem como várias formas de tortura (Horrock, 1977).

Devido aos efeitos colaterais alucinógenos, a escopolamina foi determinado ser não confiável para obter informações verdadeiras em interrogatórios. Você poderia imaginar que o Buscopan®, existente na sua farmácia ou drogaria, era usado como "soro da verdade" exibido tantas vezes em filmes de espionagem?

Medicamentos ou compostos químicos que são sedativos ou hipnóticos, e que alteram a função cognitiva foram usados como "soro da verdade": etanol, 3-quinuclidinil benzilato, benzodiazepínicos que atuam como hipnóticos de média ou curta duração, como o midazolam, flunitrazepam, temazepam, cetamina e vários barbitúricos de ação curta e ultra-curtos, incluindo tiopental sódico (vulgarmente conhecido como pentotal de sódio) e amobarbital (amital de sódio ou amital sódico) (Goldfarb & Litvinenko, 2007; Kala, 2007; Winter, 2005).

4.4 - UTILIDADE CLÍNICA DA ESCOPOLAMINA

4.4.1 - Náusea – É administrada na forma de um adesivo transdérmico para tratar náusea associada com enjoo de viagens e enjoo sentido durante quimioterapia.

4.4.2 - Antiespasmódico - Principalmente em casos de úlcera do estômago, úlcera duodenal (espasmo gastrointestinal) e cólica intestinal.

4.4.3 – Dor - Adjunto no alívio da dor provocada por câncer em pacientes terminais. Mais de dois terços dos pacientes com metástase sentem dor intensa. Alívio desta dor é de suma importância e a prática clínica comum é administrar medicamentos como a morfina, tramadol, metoclopramida, dexametasona, haloperidol ou midazolam em conjunto com a escopolamina (na forma de butilbrometo de hioscina) que é muito útil para reduzir secreções em pacientes com obstrução maligna do intestino que não podem ser submetidos à cirurgia (Negro et al., 2002, 2006; Barcia et al., 2003, 2005, 2007).

4.4.4 - Dor abdominal - É uma das razões mais frequentes para os pacientes buscarem ajuda médica (depois de dor de cabeça, dor nas costas, vertigens e tonturas) e pode estar relacionadas a problemas simples ou a doenças graves que podem ser fatais. É necessário pronto atendimento médico. Chegar a um diagnóstico definitivo pode ser difícil por causa do número grande de órgãos existentes na região abdominal e por causa da grande variedade de doenças que podem causar tal sintoma (Samuels, 2009).

A patogênese da dor abdominal é variada e numerosa, mas tende a cair em uma (ou mais) das seguintes categorias:

a) - Processos resultantes na inflamação do peritônio* parietal e/ou associado com inflamação de uma víscera sólida, tendem causar dor que é constante

b)- A dor que está associada com a obstrução de uma víscera oca é frequentemente intermitente ou causada por cólica, coincidindo com as ondas peristálticas do órgão que está tentando fazer uma desobstrução;

c) - A dor associada com perturbações vasculares abdominais (trombose ou embolia) está relacionada ao início de hipóxia/isquemia do tecido;

d) - Transtornos gastrointestinais tais como dispepsia ou síndrome do intestino irritável.

e) - A dor abdominal pode também estar relacionada a locais fora do abdômen (exemplo: pneumonia do lóbulo inferior) (Samuels, 2009).

* peritônio - membrana serosa que reveste, internamente, as cavidades abdominal e pélvica (peritônio parietal) e, externamente, as vísceras contidas nessas cavidades (peritônio visceral).

4.4.5 - Dismenorreia (menstruação dolorosa) - Também pode ser útil em certos procedimentos tais como colonoscopia e sigmoidoscopia e no gerenciamento de cólica renal (embora os AINEs parecem ser clinicamente superiores) (Samuels, 2009).

4.5 - MECANISMO DE AÇÃO

É um agente antiespasmódico que relaxa a musculatura lisa do trato urinário, biliar e gastrointestinal. Age como antagonista dos receptores muscarínicos da acetilcolina (M1).

Ao impedir a acetilcolina de se ligar ao receptor, ocorre o bloqueio dos impulsos nervosos de viajar através do corpo.

Nos enjoos de viagem (avião, trem, ônibus, barco, etc.) uma pessoa sente-se mal por causa do conflito de informações sensoriais da percepção visual e o centro de balanço no ouvido interno. A escopolamina bloqueia os impulsos nervosos mediados pela acetilcolina para o ouvido interno onde o balanço é controlado (Spinks et al., 2004).

4.6 - OUTROS USOS CLÍNICOS

- Sedativo do SNC para gerenciamento de dor;
- Dilatador da pupila;
- Paralisia dos músculos oculares.

No passado, escopolamina era misturada com MORFINA para produzir um estado conhecido como “sono do crepúsculo” ou “twilight sleep”.

“Twilight sleep” era induzido para produzir uma insensibilidade à dor sem perda de consciência. Tinha uso nos partos.

Por este motivo, o farmacêutico deve ficar alerta para receitas contendo Elixir Paregórico ® (que contém morfina, codeína e outros opiáceos) ou Xarope Vick 44 E® (contém dextrometorfano que é um opióide) e Buscopan® (contém escopolamina). Esta mistura (opiáceos ou opióides e escopolamina) pode produzir o “Sono do Crepúsculo” e deve ser evitado se o objetivo não for operatório ou para gerenciamento de dor.

4.7 - O EFEITO NEGATIVO DA ESCOPOLAMINA

■ Acetilcolina é o principal neurotransmissor encontrado no gânglio autonômico, e é o composto químico que permite os neurônios se comunicarem para entrada de informações sensoriais e controle muscular.

■ Receptores muscarínicos são importantes para o controle do:

Sistema Nervoso Central

Controle parasimpático do coração, pulmão e funções gástricas.

■ Ao bloquear a função Ach-M1, pode ocorrer inibição da função do Sistema Nervoso Central e Periférico.

■ Os antagonistas da aceticolina podem causar um aumento no ritmo cardíaco, que pode levar à infarte do miocárdio ou angina.

LEMBRE-SE:

Apesar de ser um OTC e ser livre de receita, este medicamento é altamente tóxico e. portanto, deve ser usado em pequenas doses. Uma overdose (excesso de dose) da escopolamina pode causar delírio, paralisia, estupor, parada cardíaca e morte.

4.8 - OUTROS EFEITOS COLATERAIS

Boca seca, visão embaçada, constipação, sonolência, memória fraca, dilatação desigual das pupilas (também conhecida como **anisocoria**) (Firth & Walker, 2006; Lin, 2001; Lee & Jenkins, 2013).

4.9 - USO CRIMINOSO DA ESCOPOLAMINA

Nos últimos anos o uso de escopolamina para propósitos criminais tem aumentado de forma intensa. Escopolamina é frequentemente usada como um medicamento para estuprar mulheres (similar ao flunitrazepam) porque ela causa delírio, alucinações e efeito sedativo na vítima (Sáiz et al., 2013).

4.10 - INTOXICAÇÃO POR ESCOPOLAMINA

Sintomas em caso de intoxicação: dosagens de 590mg a 1090mg, no espaço de 5 horas, produzem boca seca, taquicardia, leve sonolência, distúrbios visuais transitórios. Outros sintomas incluem: retenção urinária, vermelhidão da pele e inibição da motilidade gástrica.

Tratamento para intoxicação por escopolamina: usar carvão ativado (1,5mg/Kg) seguido por sulfato de magnésio a 15%. Pacientes com glaucoma devem ser enviados ao médico oftalmologista ou ao hospital, imediatamente. O oftalmologista irá usar colírio à base de pilocarpina no olho do paciente.

ESTUDO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 25 anos, vai ao pronto socorro com dor do lado direito do abdômen e no lado direito das costas (parte inferior). O médico que atende suspeita de pedra nos rins. Pede exames. Nada é acusado. Administra Buscopan® e manda a paciente embora, sem nenhuma recomendação. Onde está o erro médico?

Resposta: O médico não fez uma anamnese completa. Sequer perguntou a profissão da paciente. A paciente em questão é aeromoça e passa grande parte do seu tempo em ambiente muito seco (ambiente dentro dos aviões é extremamente seco). Toma pouca água. Isto é algo grave, pois dentro de aviões todos os comissários de bordo e pilotos devem tomar muita água (5 a 6 litros por dia). A pessoa que fica muito tempo de pé ou sentada, muitas vezes, segura urina, toma pouca água e tem grande chance de ter problemas de cistite (infecção urinária), circulação, varizes, pedra nos rins ou

na vesícula. O recomendado é caminhar um pouco dentro do ambiente de trabalho, tomar bastante água, evitar segurar urina. Esta recomendação serve para vários profissionais que permanecem muito tempo de pé ou sentados: aeromoças, vigilantes, guardas, esteticistas, etc...

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Barcia E, Reyes R, Luz Azuara M, Sánchez Y, Negro S. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butylbromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer. 2003, 11: 107-13.

Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-N-butylbromide. Support Care Cancer. 2005, 13: 239-45.

Barcia E, Martín A, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Tramadol and hyoscine N-butylbromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. Support Care Cancer. 2007, 15: 57-62.

Firth AY, Walker K. Visual side-effects from transdermal scopolamine (hyoscine). Dev Med Child Neurol. 2006; 48: 137-8.

Goldfarb A, Litvinenko M. Death of a Dissident: The Poisoning of Alexander Litvinenko and the Return of the KGB. New York: Free Press, 2007.

Horrock, NM. 80 Institutions Used in C.I.A. Mind Studies: Admiral Turner Tells Senators of Behavior Control Research Bars Drug Testing Now. New York Times. 1977; August 4th.

Kala AK. Of ethically compromising positions and blatant lies about ‘truth serum’. Indian J Psychiatry. 2007; 49: 6-9.

Lee DT, Jenkins NL, Anastasopulos AJ, Volpe AG, Lee BT, Lalikos JF. Transdermal scopolamine and perioperative anisocoria in craniofacial surgery: a report of 3 patients. J Craniofac Surg. 2013; 24: 470-2.

Lin YC. Anisocoria from transdermal scopolamine. Paediatr Anaesth. 2001;11: 626-7.

Negro S, Azuara ML, Sánchez Y, Reyes R, Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer. 2002, 10: 65–70.

Negro S, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Barcia E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butylbromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. Int J Pharm. 2006, 307: 278-84.

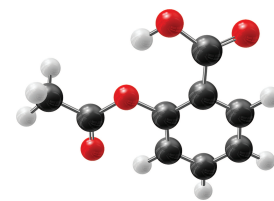
Russell D. On the trail of the JFK assassins. Skyhorse Publishing. 2008;. 273.

Sáiz J, Mai TD, López ML, Bartolomé C, Hauser PC, García-Ruiz C. Rapid determination of scopolamine in evidence of recreational and predatory use. Sci Justice. 2013; 53: 409-14.

Samuels LA. Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms. Clinical Medicine: Therapeutics 2009; 1: 647-55.

Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V. Scopolamine for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 3: CD002851.

Thomas J. C.I.A Says It Found More Secret Papers on Behavior Control: Senate Panel Puts Off Hearing to Study Data Dozen Witnesses Said To Have Misled Inquiry C.I.A. Tells Of Finding Secret Data. New York Times. 1977; September 3rd

Winter A. The making of “truth serum”. Bull Hist Med. 2005; 79: 500-33.

CAPÍTULO

5

ANTIBIÓTICOS NÃO CONVENCIONAIS

5.1 - CONCEITO E HISTÓRICO

Devido à resistência bacteriana aos antibióticos nos últimos anos, os cientistas têm voltado a atenção para medicamentos de outras classes que possuem efeitos bactericida ou bacteriostático.

Há alguns anos foi descoberto que prometazina, promazina, dobutamina, metildopa e diclofenaco possuem potentes atividades antimicrobianas (Annaduri et al, 1998; Chakrabarty et al, 1989, Chattopadhyay et al, 1988 Dash et al, 1977; Dastidar et al, 1976. Dastidar et al, 1986,. Dastidar et al. 2003) e foram chamados, na época, de "não-antibióticos" (Kristiansen, 1992). O termo mais adequado seria "antibióticos não convencionais".

Eles podem ser receitados concomitantes aos convencionais para maior rapidez da erradicação da doença. Antes de prescrever um antibiótico não convencional, é necessário verificar se existe incompatibilidade medicamentosa.

A seguir serão enumerados os mais comuns encontrados com facilidade nas farmácias e drogarias do Brasil e do mundo, sem necessidade de receita médica. A maioria possui baixo efeito colateral. Lembrando que a receita de todo antibiótico tem que ser acompanhada da receita de um probiótico para evitar uma disbiose (alteração da flora intestinal, predominando bactérias patogênicas). Como exemplo de probióticos, podemos citar: Leiba®, Bac-resistente®, Florax®, Floratil® e muitos outros. Na ausência destes podemos usar Yakult® ou outro iogurte que contenha *Lactobacillus sp*. Outra alternativa é usar fermento biológico de padaria (*Saccharomyces cerevisiae*): 1 colher pequena de café para um copo de água (o fermento tem que ser **BIOLÓGICO**. Não pode ser fermento químico) (Foligné et al., 2010; Hatoum et al., 2012).

5.2 - ÔMEGA 3 e ÔMEGA 6

O óleo de fígado de bacalhau conhecido comercialmente como Emulsão de Scott® contém ômega 3 e 6 e tem efeito antibiótico contra o bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). Nas concentrações de 5 a 8 gramas por dia, o ômega 6 tem efeito antibiótico. Antes do advento dos antibióticos convencionais, o óleo de fígado de bacalhau era o medicamento usado para combater tuberculose, pneumonia e bronquite (Jordao et al., 2008; Desbois & Smith, 2010). Os anúncios da Emulsão de Scott® (óleo de fígado de bacalhau), do início do século XX, prometendo cura de tuberculose e afecções do peito tinham fundamento (figura 1.5).

Além disto, o óleo de côco (vendido com o objetivo de emagrecer) também é rico em ômega 6 e pode ser usado como coadjuvante no

tratamento da tuberculose com os antibióticos convencionais (isoniazida e pirazinamida) (Dalmacion et al., 2012). O ômega 3 tem também atividade bactericida contra *Burkholderia cenocepacia* (patógeno oportunista que causa infecções pulmonares multirresistentes em pacientes com fibrose cística) (Mil-Homens et al., 2012).

Além disto, o óleo de côco tem efeito contra bactérias Gram-positivas (Bergsson et al., 2001; Desbois & Smith, 2010) e fungos (Kabara, 1984).

O interessante também é que o ômega 6 tem efeito contra *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*, que são organismos causadores da acne (Desbois & Lawlor, 2013).

Em resumo, a medicina "atrasada" do século XIX e início do século XX (em que crianças eram obrigadas a tomar o horrível óleo de fígado de bacalhau) demonstra ser mais avançada do que esta medicina atual com várias moléculas sintéticas que só produzem mais doenças (principalmente hepatite medicamentosa). O óleo de fígado de bacalhau previne o aparecimento de doenças graves como câncer (Heller et al., 2004; Arem et al., 2013; Kang & Liu, 2013; Apte et al., 2013) e pancreatite (Sharif et al., 2006; Park, 2009). Os dados obtidos por Amaral e colegas sugerem que ômega-3 e ômega-6 podem contribuir para reduzir o dano tecidual (independentemente da carga de patógenos) durante o período de hanseníase (lepra) (Amaral et al., 2013).

5.2.1 - MECANISMO DE AÇÃO

Modo de ação antibacteriana ainda é pouco compreendido. O alvo principal da ação é a membrana celular, onde ocorre interrupção da cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa. Além de interferir com a produção de energia celular, a ação pode também resultar da inibição da atividade enzimática, insuficiência na absorção de nutrientes, geração de peroxidação e produtos de degradação que promovem auto-oxidação ou de lise direta das células bacterianas. Seu amplo espectro de atividade, o modo não-específico de ação e segurança o torna atraente como agente antibacteriano para diversas aplicações na medicina, agricultura e conservação de alimentos, especialmente onde o uso de antibióticos convencionais é indesejável ou proibido (Desbois & Smith, 2010).

Figura 1.5 - Propaganda, do início do século XX, do óleo de fígado de bacalhau para curar tísica (tuberculose pulmonar) e afecções do peito.

5.3 - *Pelargonium sidoides* (nome comercial: Kaloba®)

O extrato desta planta Sul-Africana tem efeito antibiótico contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* – incluindo cepas multi-resistentes (Kolodziej et al., 2003), *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus* beta-hemolíticos) e Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus*

influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis) (Kayser & Kolodziej, 1997).

Estes microorganismos sãos os mesmos encontrados em rinossinusite infecciosa. Bachert e colaboradores (2009) relataram que o *Pelargonium sidoides* tem efeito positivo para combater rinossinusite de origem bacteriana. O uso de *Pelargonium sidoides*, possivelmente, pode substituir o uso de amoxicilina neste tipo de infecção.

Prescrever:

Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia;

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia;

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou por até 10 dias).

5.4 - SALICILATOS

Salicilato e compostos relacionados tais como aspirina, tem uma grande variedade de efeitos em sistemas eucariontes, nos quais são bem conhecidas suas propriedades farmacológicas: antitérmicas, anti-inflamatórias e analgésicas. Salicilatos também têm efeitos queratolíticos, bacteriostáticos e fotoprotetores (Madan & Levitt, 2014). Do ponto de vista bacteriano, crescimento pode ser benéfico ou restrito. A presença de salicilatos, pode reduzir a resistência bacteriana a alguns antibióticos e afetar o fator de virulência de algumas bactérias (Price & Gustafson, 2000).

5.4.1 - ASPIRINA

Aspirina apresenta algum efeito antimicrobiano inibindo o crescimento de *Helicobacter pylori* e suprimindo o efeito mutagênico do metronidazol. E ainda demonstra aumentar a suscetibilidade de *H. pylori* a antimicrobianos (Wang et al., 2003). Além disto, foi descoberto que além do efeito antibiótico, aspirina também tem anti-fúngico (Al-Bakri et al., 2009).

5.4.2 - SALICILATO DE BISMUTO (OU SUBSALICILATO DE BISMUTO) (Peptozil®, Pepto-Bismol®) é um medicamento OTC que tem ação antibiótica contra *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae, Clostridium difficile, Fusarium sp* e microorganismos gram-negativos (Daschner et al., 1988; Dodge et al., 2005; Domenico et al., 1991, 1992; Mahony et al., 1999; Bland et al., 2004) nas concentrações de 500mg. Por este motivo é usado para diarreia e vômitos.

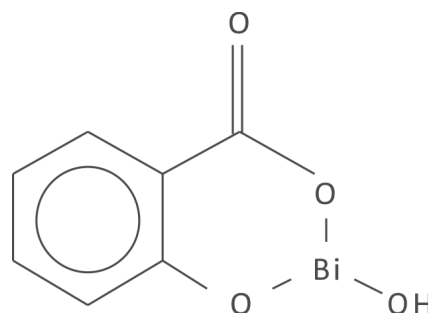



Figura 2.5 - Estrutura química do salicilato de bismuto.

5.4.2.A - MECANISMO DE AÇÃO DO SUBSALICILATO DE BISMUTO:

O mecanismo ainda não está bem esclarecido (Dodge & Wackett, 2005). Acredita-se que tanto o subsalicilato de bismuto como seus metabólitos intestinais (oxicloreto de bismuto e hidróxido de bismuto) têm ação BACTERICIDA.

5.4.2.B- MECANISMO DE AÇÃO CONTRA DIARREIA:

O mecanismo exato não foi determinado. O subsalicilato de bismuto pode exercer ação anti-diarreica não somente por estimular absorção de fluído e eletrólitos pelo organismo, através da parede intestinal (ação anti-secretória), mas também quando hidrolisado ácido salicílico inibe a síntese de prostaglandinas responsáveis pela inflamação intestinal e hipermotilidade. Além disto, o subsalicilato de bismuto pode se ligar às toxinas produzidas pela *Escherichia coli*. A ação bactericida do subsalicilato de bismuto irá matar as bactérias patogênicas e fazer prevalecer as

bactérias não patogênicas na flora intestinal (Dodge & Wackett, 2005).

5.5 - SAIS DE BISMUTO

Bismuto foi descoberto no século 15. O nome origina do alemão 'Weisse Masse' (massa branca), que se tornou latinizado para *bisemutum*. É o elemento de número 83 da tabela periódica, sendo um dos mais pesados elementos de ocorrência natural. Entre os metais pesados, é o único não tóxico, não carcinogênico e mais seguro para o meio ambiente. Daí considerado um elemento VERDE. Compostos de Bismuto são amplamente utilizados para substituir compostos tóxicos. A maioria das aplicações é na indústria farmacêutica, cerâmica, componentes eletrônicos, cosméticos, plásticos e pigmentos.

Os sais de bismuto são usados na medicina há aproximadamente 500 anos (Schlioma, 2000).

5.5.1 – SUBGALATO DE BISMUTO e SUBNITRATO DE BISMUTO

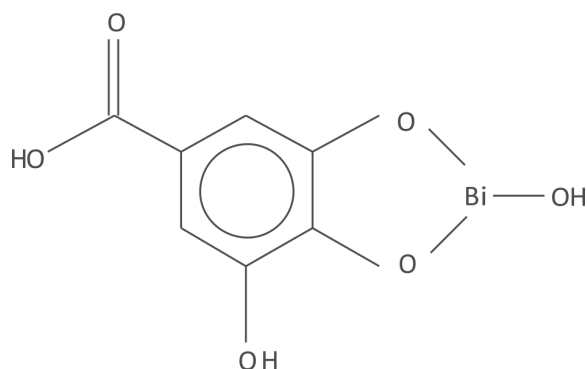



Figura 3.5 - Estrutura química do subgalato de bismuto

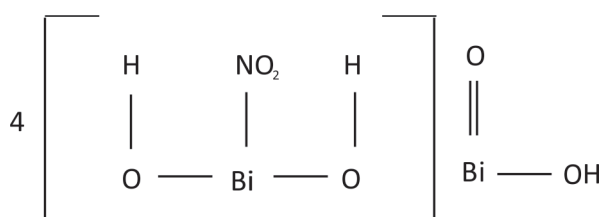



Figura 4.5: Estrutura química do subnitrato de bismuto.

São encontrados no talco de nome comercial Barla®. Além de ser ótimo antimicrobiano para os pés no caso de *Tinea pedis* (fungo nos pés), tem efeito curativo para machucados e esfoladuras em substituição à rifamicina spray (Rifocina®, Rifotrat ®) (Sox & Olson, 1989).

O sulfato de bismuto (Magnésia Bisurada®) tem efeito antibiótico contra *Helicobacter pylori* e ulcerações da pele (Athanikar, 2005).

O subsalicilato de bismuto é conhecido na farmácia de manipulação como "salicilato de bismuto" e é possível ser manipulado. Comercialmente o nome é Peptozil® e Pepto-bismol®. Este último é importado e é comercializado há 100 anos. Foi desenvolvido por um médico da cidade de Baltimore (Estados Unidos) e salvou muitas vidas de crianças com diarreia.

Além disto, os compostos de bismuto podem ser usados para combater halitose (mau hálito) (Athanikar, 2002). Um ou dois comprimido de Peptozil® ou Peptobismol®, por dia, durante 10 dias (no máximo), pode ser prescrito para o paciente com este tipo de problema. Orientar o paciente para não exceder no uso. Existem outros sais de bismuto como o tartarato de bismuto (Bismu-jet®) (que é um OTC) e o subcitrato de bismuto (Peptulan®). Este último é vendido "sob prescrição médica".

5.6 - IBUPROFENO

Ibuprofeno é um fármaco com atividades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Além disto, tem capacidade de inibir crescimento bacteriano de *Staphylococcus aureus* e *Paracoccus yeei* (Al-Janabi, 2010; Elvers & Wright, 1995).

A atividade antibacteriana do ibuprofeno é afetada pelo pH, sendo mais efetiva em valores abaixo de pH 7. É de grande utilidade para uso tópico no controle de infecções (Elvers & Wright, 1995). Lembrando que doença se manifesta com mais facilidade em meio ácido (pH<7.0).

Recentemente, Bleidorn e colaboradores (2010) testaram em mulheres com infecção do trato urinário (não complicada) ibuprofeno (400mg, 3 vezes ao dia) durante 7 dias em comparação com norfloxacino (250mg duas vezes ao dia). Os resultados mostraram que o ibuprofeno tem efeito antibiótico igual ou levemente superior ao norfloxacino.

5.7 - FLURBIPROFENO

Flurbiprofeno é um inibidor da biossíntese de prostaglandinas (Reynolds, 1989) com propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética e é usado para alívio da dor por via oral (Singh et al. 1993; Suresh et al. 2001). Além disto, o flurbiprofeno tem atividade antimicrobiana contra a bactéria *Staphylococcus aureus*, contra a levedura *Candida albicans* e espécies de *Trichophyton*, *Microscoporum* e *Epidermophyton* (Chowdhury et al., 2003). O uso tópico de creme contendo flurbiprofeno para queimadura protege a pele contra bactérias (LaLonde et al., 1991). Pastilhas de flurbiprofeno (Strepsils®) são ótimas para dor de garganta (tonsilite).

5.8 - DICLOFENACO

A origem do nome diclofenaco (em português) ou **diclofenac** (em inglês) veio da fusão das iniciais do nome IUPAC em inglês: 2-(2,6-**dichlo**ranilino) **phen**ylacetic **ac**id. Foi sintetizado pela empresa Ciba-Geigy (no presente momento, chama-se Novartis) em 1973 (Salmann, 1986).

O diclofenaco (75mg de 12 em 12 horas – dose máxima por dia 150mg) (Cataflan®, Voltaren®, Fenaren®) é um anti-inflamatório não esteroidal que tem efeito bacteriostático contra: *Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Micrococcus luteus, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus* (Annaduri et al., 1998; Dastidar, 2000; Umaru et al., 2009). E este seria o anti-inflamatório mais indicado para o caso de uma dor de dente; vai reduzir a dor e agir como antibiótico. E não precisa de retenção de receita.

Diclofenaco demonstrou ser potente antibiótico para tratar cistite (infecção do trato urinário) em pacientes da UTI que estavam com *E. coli* resistentes a ampicilina, tobramicina, augmentina, ácido nalidixico, cefuroxima, nitrofurantoína, canamicina, ácido pipemidico, cloranfenicol, cefotaxima, cefamendol, ofloxacino, ceftizoxima, norfloxacino e amicacina (Mazumdar, 2006).

MECANISMO DE AÇÃO: Parece possuir atividade bacteriostática inibindo a síntese de DNA bacteriano. Age desta forma como um antibiótico (Dutta, 2000, 2007; Kupferwasser, 2003; Annadurai, 1998) e parece ter efeito contra *Staphylococcus aureus* e vários outros microorganismos tendo ampla atividade antimicrobiana (Riordan et al., 2011).

5.9 - SUCRALFATO

Sucralfato (Sucralfim®) é usado para úlceras, porém tem efeito antibiótico contra *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* (Welage et al., 1994; West et al., 1993) e *Enterococcus faecalis* (Bergmans et al., 1994). O efeito antibacteriano do sucralfato consegue contribuir para a diminuição da taxa de pneumonia em doentes em cuidados intensivos, que são submetidos à ventilação artificial (Tryba and Mantey-Stiers, 1987). Sucralfato e subsalicilato de bismuto apresentaram atividade antibacteriana contra microorganismos que causam com frequência, pneumonia associada à ventilação (Daschner et al. 1988).

5.10 - BABOSA (*Aloe vera*)

Aloe vera (L.) Burm.f. (Aloe barbadensis Miller) é uma xerófita perene e suculenta, que desenvolve tecido de armazenamento de água nas folhas para sobreviver em áreas secas com pouca chuva ou chuvas irregulares. A parte mais interna da folha é um tecido transparente, macio, úmido e escorregadio, que consiste de grandes células parenquimatosas de paredes finas em

que a água é armazenada na forma de uma mucilagem viscosa.

Aloe vera tem sido usada por muitos séculos por suas propriedades curativas e terapêuticas, e apesar de mais de 75 ingredientes ativos do gel interior foram identificados, efeitos terapêuticos não foram bem correlacionados com cada componente individual. Muitos dos efeitos medicinais de extratos das folhas de babosa foram atribuídos aos polissacáridos encontrados no tecido parenquimatoso da folha interior, mas acredita-se que estas atividades biológicas devem ser atribuídas a uma ação sinérgica dos compostos aí contidos em vez uma única substância química (Nejatzadeh-Barandozi F, 2013).

5.11 - ALGINATO

O alginato de cálcio e sódio com hidrogel (Curatec ®) tem efeito antimicrobiano podendo ser usados para queimaduras de segundo grau e para feridas como úlceras venosas, arteriais e úlcera de decúbito (ou úlcera de pressão), abrasões e lacerações (Mehyar et al., 2007).

O alginato de prata possui efeito antimicrobiano de largo espectro contra vários microorganismos oportunistas que podem colonizar a ferida: *Staphylococcus aureus* (cepas sensíveis a metilicina e cepas resistentes a meticilina), *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sakazakii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Chryseobacterium indologenes*, *Proteus vulgaris* e *Acinetobacter baumannii* (Thomas et al., 2011).

Chuangsuwanich e colaboradores (2013) compararam sulfadiazina de prata e alginato de prata para tratamento de úlcera de pressão (grau III e IV). Os curativos foram usados durante 8 (oito) semanas (2 meses). A vantagem do alginato de prata é a não necessidade de receita médica. Podendo ser usado para queimaduras, úlceras de pressão e outros tipos de feridas graves.

5.12 - ANTIHISTAMÍNICOS

5.12.1 - DIFENIDRAMINA e BROMODIFENIDRAMINA

Difenidramina (Benadryl®) e bromodifenidramina inibem um grande número de bactérias Gram negativas e Gram positivas. Bromodifenidramina possui um espectro mais amplo. Testes in vivo mostraram proteção contra infecção por *Salmonella typhimurium* e também reduziu significantemente a multiplicação deste microorganismo no fígado, baço e sangue em comparação ao controle (Dastidar et al., 1976; El-Nakeeb et al., 2011).

5.12.2 - PROMETAZINA E OUTROS FENOTIAZÍNICOS

PROMETAZINA - A prometazina (Fenergan®) pertence à classe dos fenotiazínicos. Ela tem efeito antialérgico, antiemético, antivertiginoso e antipsicótico. Além disto, apresenta atividade antimicrobiana significativa contra 124 linhagens de bactérias aeróbicas e 13 cepas de bactérias anaeróbias pertencentes a gêneros Gram positivas e Gram negativas (Chakrabarty et al., 1989). Em outras palavras, é um antibiótico de largo espectro. Ela tem sido reconhecida como um agente antiplasmídio eficaz em culturas contendo uma única espécie de bactérias tais como *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus* e *Agrobacterium tumefaciens* (Molnár et al., 2003). Os antibióticos não-convencionais podem ajudar os convencionais a melhorar a atividade bactericida e/ou bacteriostática. Por exemplo, a prometazina e outros fenotiazínicos tem sido testados *in vitro* para melhorar a atividade da vancomicina contra *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (Rahbar et al., 2010). Além disto, prometazina tem efeito contra tosse noturna em crianças com infecções das vias aéreas superiores (Bhattacharya et al., 2013).

OUTROS FENOTIAZÍNICOS – As propriedades antibacterianas dos medicamentos da classe das fenotiazinas podem ser resumidas como segue: cocos gram-positivos (Ordway et al., 2002a,b; Kristiansen et al., 2003) Micobactérias (Amaral & Kristiansen, 2000, 2001; Kristiansen & Vergmann, 1986; Amaral et al., 1986; Bettencourt et al., 2000) com ênfase no *Mycobacterium tuberculosis* (Amaral & Molnar, 2014; Salie et al., 2014; Sharma & Singh, 2011; Van Ingen , 2011) e alguns bacilos gram-negativos, como *Shigella* sp, são mais suscetíveis a uma série de fenotiazinas. Bactérias gram-negativas, tais como: *Escherichia coli* (Ordway et al., 2002a) e *Salmonella* sp tem efeito contrário (Amaral et al., 2000).

ESTUDO DE CASO 1

Paciente, 45 anos, sexo masculino, machucou o joelho ao cair da motocicleta. O impacto foi muito forte e o machucado ocupa uma área de 7 cm de diâmetro. Após 3 dias do acidente, o machucado libera exsudato e não forma crosta. O que deve ser usado?

Resposta: Barla®. Após o uso contínuo do talco (que contém compostos de bismuto), o machucado começou a cicatrizar. Em 10 dias, foi curado completamente. Em outras palavras, o Barla® pode substituir o uso da rifamicina spray (Rifocina®) para pele machucada ou esfolada. Conhecimento deste nível, torna o profissional farmacêutico livre. Imagine uma pessoa que se machucou ou esfolou a pele e tem que entrar em uma fila no posto de saúde para pegar uma receita de rifamicina...

ESTUDO DE CASO 2

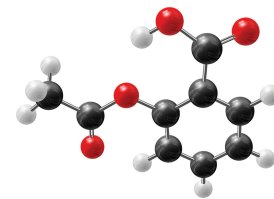
Paciente, 48 anos, sexo masculino, com problema de dor dental provocada por canal. É um final de semana e as clínicas odontológicas estão fechadas. Qual o melhor medicamento para dor que você deve receitar para ele até que o paciente possa ser atendido pelo dentista?

Resposta: se o paciente não tiver problemas gástricos (gastrite, refluxo, úlcera), a receita pode ser de ibuprofeno 400mg (a cada 8 horas) pois vai reduzir a dor e evitar uma septicemia devido ao duplo efeito do ibuprofeno (anti-inflamatório e antibiótico). Na falta do ibuprofeno, podemos receitar flurbiprofeno ou subsalicilato de bismuto.

ESTUDO DE CASO 3

Paciente, 28 anos, sexo feminino, moradora do norte do Brasil (em uma cidade onde não há médico), trabalha em salão de beleza e permanece a maior parte do tempo de pé. Devido ao tempo restrito, segura a urina por muito tempo e bebe pouca água. Isto colaborou para o aparecimento de uma infecção urinária (cistite). Foi prescrito, pelo farmacêutico, ibuprofeno 400mg, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas), durante 7 dias. Comprovações científicas mostram que o ibuprofeno tem um efeito similar ou levemente superior ao norfloxacino para infecção urinária (Bleidorn et al., 2010). Após uma semana de tratamento, a infecção urinária e a dor desapareceram. Foi recomendado à paciente, durante o tratamento, tomar *Lactobacillus sp* (Floratil® 100mg), 2 vezes ao dia, para evitar disbiose (alteração da flora intestinal). A paciente foi também aconselhada tomar bastante água e não segurar a urina durante o trabalho, ou seja, ir sempre ao banheiro quando sentir vontade de urinar.

Este caso aconteceu em um dos 700 municípios do Brasil em que não existem médicos.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Al-Bakri AG, Othman G, Bustanji Y. The assessment of the antibacterial and antifungal activities of aspirin, EDTA and aspirin-EDTA combination and their effectiveness as antibiofilm agents. J Appl Microbiol. 2009; 107: 280-6.

Al-Janabi AA. In vitro antibacterial activity of Ibuprofen and acetaminophen. J Glob Infect Dis. 2010; 2: 105-8.

Amaral JJ, Antunes LCM, Macedo CS, Mattos KA, Han J, Pan J, Candéa ALP, Henriques MGMO, Ribeiro-Alves M, Borchers CH, Sarno EN, Bozza PT, Finlay BB, Pessolani MCV. Metabonomics Reveals Drastic Changes in Anti-Inflammatory/Pro-Resolving Polyunsaturated Fatty Acids-Derived Lipid Mediators in Leprosy Disease. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7: e2381.

Amaral L, Kristiansen JE: Phenothiazines: an alternative to conventional therapy for the initial management of suspected multidrug resistant tuberculosis. A call for studies. Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 173-6.

Amaral L, Kristiansen JE. Phenothiazines: potential management of Creutzfeldt-Jacob disease and its variants. Int J Antimicrob Agents. 2001; 18: 411-17.

Amaral L, Kristiansen JE, Abebe LS, Millett W: Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 1986; 38: 1049-53.

Amaral L, Kristiansen JE, Frolund Thomsen V, Markovich B: The effects of chlorpromazine on the outer cell wall of *Salmonella typhimurium* in ensuring resistance to the drug. Int J Antimicrob Agents. 2000; 14: 225-9.

Amaral L, Molnar J. Mechanisms by which Thioridazine in Combination with Antibiotics Cures Extensively Drug-resistant Infections of Pulmonary Tuberculosis. In Vivo. 2014; 28: 267-71.

Annaduri S, Basu S, Ray S, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial activity of the anti-inflammatory agent, diclofenac sodium. Indian J. Exp. Biol. 1998; 36: 86-90.

Apte SA, Cavazos DA, Whelan KA, Degraffenried LA. A low dietary ratio of omega-6 to omega-3 Fatty acids may delay progression of prostate cancer. Nutr Cancer. 2013; 65: 556-62.

Arem H, Neuhouser ML, Irwin ML, Cartmel B, Lu L, Risch H, Mayne ST, Yu H. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study. Eur J Nutr. 2013; 52: 1251-60.

Athanikar NK. Topical oral dosage forms containing bismuth compounds. 2005; US Patent 6,902,738 B2.

Athanikar NK. Use of Bismuth-containing compounds in topical oral dosage forms for the treatment of halitosis. 2002; US Patent 6,426,085B1.

Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology. 2009; 47: 51-8.

Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. Indian J Pediatr. 2013; 80: 891-5.

Bergsson G, G.Arnfinnsson J, Steingrimsson O, Thirmar H: Killing of Gram-positive cocci by fatty acids and monoglycerides. APMIS 2001;109: 670-8.

Bergmans D, Bonten M, Gaillard C, van Tiel F, van der Geest S, Stobberingh E. In vitro antibacterial activity of sucralfate. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994; 13: 615-20.

Bettencourt MV, Bosne-David S and Amaral L: Comparative in vitro activity of phenothiazines against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Antimicrob Agents. 2000; 16: 69-71.

Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, and Keenan JI. The Action of Bismuth against *Helicobacter pylori* Mimics but Is Not Caused by Intracellular Iron Deprivation. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1983–8.

Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. BMC Medicine 2010, 8: 30.

Chakrabarty AN, Acharya DP, Niyogi DK, Dastidar SG. Drug inter-action of some non-conventional antimicrobial chemotherapeutic agents with special reference to promethazine. Indian J. Med. Res. 1989; 89: 233-7.

Chattopadhyay D, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial property of methdilazine and its synergism with antibiotics and some chemotherapeutic agents. Arzneim-Forsh/Drug Res. (FRG). 1988; 38: 869-72.

Chowdhury B, Adak M, Bose SK. Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against Trichophyton, Microsporum and Epidermophyton species. Lett Appl Microbiol. 2003; 37: 158-61.

Chuangsuwanich A, Chortrakarnkij P, Kangwanpoom J. Cost-effectiveness analysis in comparing alginate silver dressing with silver zinc sulfadiazine cream in the treatment of pressure ulcers. Arch Plast Surg. 2013; 40: 589-96.

Dalmacion GV, Ortega AR, Pena IG, Ang CF. Preliminary study on the In-Vitro Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates to Virgin Coconut Oil. Functional Foods Health Dis. 2012, 2: 290-99.

Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Krieg N, Vogel W. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? Infect Control Hosp Epidemiol.1988; 9: 59-65.

Dash SK, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial activity of promazine hydrochloride. Indian J. Exp. Biol. 1977; 15: 324-326.

Dastidar SG, Ganguly K, Chaudhuri K, Chakrabarty AN. The antibacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2000; 14: 249-51.

Dastidar SG, Mondal U, Niyogi S, Chakrabarty AN. Antibacterial property of methyl-DOPA and development of cross-resistance in m-DOPA mutants. Indian J. Med. Res. 1986; 84: 142-7.

Dastidar SG, Saha PK, Sanyamat B, Chakrabarty AN. Antibacterial activity of ambodryl and benadryl. J Appl Bacteriol. 1976; 41: 209-14.

Dastidar SG, Sarkor A, Kumar KA, Dutta NK, Chakraborty P. Evaluation of in vitro and in vivo antibacterial activity of dobutamine hydrochloride. Indian J. Med. Microbiol. 2003; 21: 172-8.

Desbois AP, Lawlor KC. Antibacterial Activity of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* Mar. Drugs 2013, 11, 4544-57.

Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids : activities, mechanisms of action and biotechnological potential ‘ Appl Microbiol Biotechnol. 2010; 85: 1629 – 42.

Dodge AG, Wackett LP. Metabolism of bismuth subsalicylate and intracellular accumulation of bismuth by *Fusarium* sp. strain BI. Appl Environ Microbiol. 2005; 71: 876-82.

Domenico P, Landolphi DR, Cunha BA Reduction of capsular polysaccharide and potentiation of aminoglycoside inhibition in gram-negative bacteria by bismuth subsalicylate. J Antimicrob Chemother. 1991; 28: 801-10.

Domenico P, Cunha BA, Salo RJ, Straus DC and Hutson JC. Salicylate or bismuth salts enhance opsonophagocytosis of *Klebsiella pneumoniae.* Infection. 1992; 20: 66-72

Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, Martins M, Amaral L. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 242-9.

Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, Martins M, Amaral L. The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. Int. J. Antimicrob. Agents 2000; 14: 249–51.

El-Nakeeb MA, Abou-Shleib HM, Khalil AM, Omar HG, El-Halfawy OM. In vitro antibacterial activity of some antihistaminics belonging to different groups against multi-drug resistant clinical isolates. Braz J Microbiol. 2011; 42: 980-91.

Elvers KT, Wright SJ Antibacterial activity of the anti-inflammatory compound ibuprofen. Lett Appl Microbiol.1995; 20: 82-4.

Foligné B, Dewulf J, Vandekerckove P, Pignède G, Pot B. Probiotic yeasts: anti-inflammatory potential of various non-pathogenic strains in experimental colitis in mice. World J Gastroenterol. 2010; 16: 2134-45.

Hatoum R, Labrie S, Fliss I. Antimicrobial and probiotic properties of yeasts: from fundamental to novel applications. Front Microbiol. 2012; 3: 421.

Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, Zimmermann T, Koch T. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. Int J Cancer. 2004; 111: 611-6.

Jordao L, Lengeling A, Bordat Y, Boudou F, Gicquel B, Neyrolles O, Becker PD, Guzman CA, Griffiths G, Anes E. Effects of omega-3 and -6 fatty acids on *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. Microbes Infect. 2008;10: 1379-86.

Kabara,J: Toxicological, bactericidal and fungicidal properties of fatty acids and some derivatives. J Am Oil Chem Soc. 1984; 61:397-403

Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. Cancer Metast Rev. 2013; 32: 201-10.

Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. Planta Med. 1997; 63: 508-10.

Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. Phytomedicine. 2003;10:18-24.

Kristiansen JE. The antimicrobial activity of non-antibiotics. Acta Pathol Microb Scand. 1992; 100: 17-19.

Kristiansen JE and Vergmann B: The antibacterial effect of selected phenothiazines and thioxanthenes on slow-growing mycobacteria. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]. 1986; 94:393-98.

Kristiansen MM, Leandro C, Ordway D, Martins M, Viveiros M, Pacheco T, Kristiansen JE, Amaral L: Phenothiazines alter resistance of methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus (MRSA) to

oxacillin in vitro. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 250-253.

Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003; 112: 222-33.

LaLonde C, Knox J, Daryani R, Zhu DG, Demling RH, Neumann M. Topical flurbiprofen decreases burn wound-induced hypermetabolism and systemic lipid peroxidation. Surgery. 1991; 109: 645-51.

Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. J Am Acad Dermatol. 2014; 70: 788-92.

Mahony DE,´ Lim-Morrison S, Bryden L, Faulkner G, Hoffman PS, Agocs L, Briand GG, Burford N, Maguire H. Antimicrobial Activities of Synthetic Bismuth Compounds against *Clostridium difficile.* Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 582-8.

Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the management of *E. coli* urinary tract infections. In Vivo. 2006; 20: 613-9.

Mehyar GF, Han JH, Holley RA, Blank G, Hydamaka A. Suitability of pea starch and calcium alginate as antimicrobial coatings on chicken skin. Poult Sci. 2007; 86: 386-93.

Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM.The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen *Burkholderia cenocepacia*. FEMS Microbiol Lett. 2012 Mar;328(1):61-9.

Molnár A, Amaral L, Molnár J. Antiplasmid effect of promethazine in mixed bacterial cultures. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22: 217-22.

Nejatzadeh-Barandozi F. Antibacterial activities and antioxidant capacity of*Aloe vera.* Org Med Chem Lett. 2013; 3: 5.

Ordway D, Viveiros M, Leandro C, Arroz MJ, Amaral L: Intracellular activity of clinical concentrations of phenothiazines including thioridiazine against phagocytosed *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents. 2002a; 20: 34-43.

Ordway D, Viveiros M, Leandro C, Jorge Arroz M, Molnar J, Kristiansen JE, Amaral L: Chlorpromazine has intracellular killing activity against phagocytosed *Staphylococcus aureus* at clinical concentrations. J Infect Chemother. 2002b; 8: 227-231.

Opasanon S, Muangman P, Namviriyachote N. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. Int Wound J. 2010; 7 :467-71.

Park KS, Lim JW, Kim H. Inhibitory mechanism of omega-3 fatty acids in pancreatic inflammation and apoptosis. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1171: 421-7.

Percival SL, Thomas J, Linton S, Okel T, Corum L, Slone W. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds. Int Wound J. 2012; 9: 488-93.

Price CT, Lee IR, Gustafson JE: The effects of salicylate on bacteria. Int J Biochem Cell Biol 2000; 32: 1029-43.

Rahbar M, Mehrgan H, Hadji-nejad S. Enhancement of vancomycin activity by phenothiazines against vancomycin-resistant Enterococcus faecium in vitro. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010; 107: 676-9.

Reynolds, JEF. Analgesic and anti-inûammatory agents. In Martindale: the Extra Pharmacopeia, 29th edn. ed. Reynolds, J.E.F. London: The Pharmaceutical Press. 1989; 1-46.

Riordan JT, Dupre JM, Cantore-Matyi SA, Kumar-Singh A, Song Y, Zaman S, Horan S, Helal NS, Nagarajan V, Elasri MO, Wilkinson BJ, Gustafson JE. Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus grown in the presence of diclofenac. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2011;10: 30.

Salmann AR. The history of diclofenac. Am. J. Med. 1986; 80: 29–33.

Salie S, Hsu NJ, Semenya D, Jardine A, Jacobs M. Novel non-neuroleptic phenothiazines inhibit *Mycobacterium tuberculosis* replication. *J. Antimicrob. Chemother. 2014;* 69:1551-8

Schlioma Z. Os sais de bismuto em gastroenterologia: uma medicação antiga, mas atual. GED Gastroenterol Endosc Dig. 2000; 19: 154-162.

Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006; 30: 271-6.

Sharma S, Singh A. Phenothiazines as anti-tubercular agents: mechanistic insights and clinical implications. Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20: 1665-76.

Singh UV, Pandey S, Udupa N. Preparation and evaluation of flurbiprofen and diclofenac sodium transdermal films. Indian J Pharm Sci. 1993; 55: 145-7.

Sox TE, Olson CA. Binding and killing of bacteria by bismuth subsalicylate. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 2075-82.

Suresh DK, Vandana KL, Mehta DS. Intracrevicular application of 0.3% Flurbiprofen gel and 0.3% Triclosan gel as anti inflammatory agent. A comparative clinical study. Indian J Dent Res. 2001; 12: 105-12.

Thomas JG, Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Percival SL. In vitro antimicrobial efficacy of a silver alginate

dressing on burn wound isolates. J Wound Care. 2011; 20:124,126-8.

Tryba M, Mantey-Stiers F. Antibacterial activity of sucralfate in human gastric juice. Am J Med.1987; 83:125-7.

Umaru T, Nwamba CO, Kolo II, Nwodo UU. Antimicrobial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with respect to immunological response: Diclofenac sodium as a case study. African J Biotechnol. 2009; 8: 7332-39.

van Ingen J. The broad-spectrum antimycobacterial activities of phenothiazines, InVitro: somewhere in all of this there may be patentable potentials. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2011;6: 104-9.

Wang WH, Wong WM, Dailidience D, Berg DE, Gu Q, Lai KC, Lam SK, Wong BCY: Aspirin inhibits the growth of *Helicobacter pylori* and enhances its susceptibility to antimicrobial agents. Gut 2003; 52: 490-5.

Welage L, Carver P, Welch K. Antibacterial activity of sucralfate versus aluminum chloride in simulated gastric fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13: 1046-52.

West AP, Abdul S, Sherratt MJ, Inglis TJJ. Antibacterial activity of sucralfate against *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in batch and continuous culture. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1993; 1: 869-71.

CAPÍTULO

6

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

"A pessoa que toma medicamentos tem que recuperar duas vezes: uma da doença e a segunda do medicamento."William Osler, M.D. (Medical Doctor)

6.1 - CONCEITO

É o fenômeno farmacológico onde os efeitos de um fármaco podem ser modificados pela administração anterior ou concomitante de outro medicamento ou substâncias que o paciente pode entrar em contato (tabaco, alimento, drogas de abuso, inseticidas, produtos de limpeza, cosméticos, etc..) (McInnes et al, 1988).

Para prescrever um medicamento, o profissional (médico ou farmacêutico) deve perguntar ao paciente sobre: os medicamentos que está usando previamente, comida e bebida preferidas.

É importante saber se o paciente toma um medicamento com o estômago cheio ou vazio. Algumas vezes o estômago cheio pode interferir na absorção ou metabolismo de um medicamento. Outras vezes, o estômago cheio pode proteger a mucosa estomacal de irritação provocada pelo medicamento. Exemplo: cápsulas de gelatina dura irritam o estômago vazio.

6.2 - HISTÓRICO

Em 1984, uma moça de 18 anos morreu em um hospital de Nova Iorque, ao ser medicada no pronto-socorro com um medicamento chamado **meperidina**. Os médicos não sabiam (pois não perguntaram), que ela também tomava **fenelzina (antidepressivo inibidor da MAO)**. Através do efeito conhecido como "interação medicamentosa", um medicamento potencializou violentamente a ação do outro, levando à morte da paciente em poucas horas.

6.3 - INTRODUÇÃO

O farmacêutico deve perguntar ao paciente sobre TODOS os medicamentos que está usando. Mesmo que seja um medicamento OTC (que ele comprou sem receita médica e está praticando auto-medicação): Aspirina®, Melhoral®, Advil®, suplementos de vitaminas, minerais e de origem herbácea, etc... Peça ao paciente, se possível, levar uma bolsa contendo todos os medicamentos para que seja feita uma avaliação e possíveis interações medicamentosas. Pergunte também, se ele é atendido por mais de um médico ou farmacêutico.

O conhecimento das propriedades básicas dos fármacos e de sua ação farmacológica é de fundamental importância para a realização de uma terapêutica adequada, considerando que o corpo humano é um sistema complexo formado por uma infinidade de substâncias que entrarão em contato com os fármacos ingeridos.

Além disso, é preciso estar ciente da farmacodinâmica dos fármacos envolvidos na terapêutica, para evitar interações prejudiciais e possíveis efeitos adversos que possam aumentar os riscos ao paciente.

Medicamento: substância simples ou composta (tecnicamente obtida ou elaborada), que é usada na área médica, administrada no organismo humano ou em animais, com finalidades curativas, paliativas, profiláticas ou de diagnóstico, podendo possuir ou não propriedades narcóticas (exemplo: cocaína tem efeito narcótico e ao mesmo tempo é um excelente anestésico local).

Fármaco: todo agente ou composto químico conhecido, de estrutura química definida, dotada de propriedade farmacológica, que é utilizado com fim medicinal ou interesse médico.

Nos dias atuais, muitos pacientes fazem uso de vários medicamentos (politerapia ou polifarmácia). Estima-se que a incidência de interações medicamentosas oscila de 3 a 5%, nestes casos.

Quando ocorre uma interação farmacológica entre dois ou mais medicamentos, pode ocorrer a interferência de um sobre os outros, alterando o efeito esperado, qualitativa ou quantitativamente. Assim, ocorre um sinergismo de ação ou um antagonismo parcial ou total destes efeitos.

As interações medicamentosas podem, então, apresentar efeitos benéficos para o organismo, podendo ser utilizadas para aumentar os efeitos terapêuticos, ou reduzir a toxicidade de um determinado fármaco (por exemplo, o ácido acetilsalicílico e a dipirona, quando administrados juntos, tem sua ações analgésicas potencializadas), ou podem apresentar efeitos nocivos, diminuindo ou eliminando a ação dos medicamentos (por exemplo, a tetraciclina e a penicilina quando administradas juntas, tem suas ações antibióticas quase anuladas).

6.4 - CAUSAS

Uma das principais causas de interações medicamentosas atualmente é a prescrição simultânea de vários medicamentos a um mesmo paciente (politerapia ou polifarmácia), principalmente quando este se encontra internado. Outra principal causa é a auto-medicação ou indicação por pessoas leigas que conhecem pouco ou nada de farmacologia (balconistas de farmácia, vizinhos, irmãos, etc.).

Nem sempre o efeito de uma interação medicamentosa pode ser visível, e cada paciente reage à sua maneira. Alguns estão mais propensos a evidenciar interações adversas, como os idosos, os insuficientes renais, hepáticos, cardíacos e respiratórios, aqueles com hipotireoidismo, diabetes e várias outras doenças.

Também devemos considerar os fatores que possam interferir na farmacocinética dos medicamentos, como o estado nutricional do paciente, patologias associadas, características genéticas do indivíduo etc.

6.5 - TIPOS DE INTERAÇÕES

6.5.1 - INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ÁLCOOL

Apesar de não ser um medicamento, o álcool é ingerido por uma parte considerável da população, e isto deve ser levado em conta. Medicamento nunca deve ser tomado com bebidas alcóolicas. Isto pode causar danos ao revestimento do estômago e levar a sangramentos; além de danos hepáticos graves, aumentar a pressão arterial, induzir sonolência ou impedir a concentração e coordenação. Um

intervalo de pelo menos 8 horas deve ser dado entre a bebida alcóolica e o medicamento.

6.5.1.1 - Anti-inflamatórios e analgésicos: O álcool aumenta a ação anti-agregante plaquetária do ácido acetilsalicílico, e pode causar dano hepático grave se tomado com paracetamol.

6.5.1.2 -Medicamentos para hipertensão: O álcool pode causar dano hepático se tomado junto com estatinas (Lipitor®, Mevacor®, Zocor®, Pravacol®). E pode abaixar muito a pressão sanguínea se tomado com beta-bloqueadores (Inderal®, Lopressor®) e nitratos (Isordil®).

6.5.1.3 -Antibióticos e antifúngicos: Metronidazol (Flagyl®) ou cetoconazol (Nizoral®) - O paciente deve ser alertado de não ingerir álcool enquanto tomar antibióticos ou antifúngicos e, por 3 dias, após o término do tratamento. Efeitos colaterais: náusea, vômitos, dores de cabeça, rubor, espasmos estomacais.

6.5.1.4 - Medicamentos controlados (antidepressivos e ansiolíticos): Aconselhar o paciente que, definitivamente, nunca misturar álcool com esta classe de medicamentos, pois pode afetar a coordenação e estado de alerta.

6.5.2 - INTERAÇÃO MEDICAMENTO – MEDICAMENTO

6.5.2.1 - Absorção: Hidróxido de alumínio interage na absorção da tetraciclina;

Antiácidos contendo íons Al^{+3}, Ca^{+2}, Mg^{+2} reduzem a absorção de fluorquinolonas.

6.5.2.2 - Excreção: Diuréticos aumentam o risco de intoxicação digitálica por perda de potássio.

6.5.2.3 - Alergenicidade cruzada: Penicilina e cefalosporina.

6.5.2.4 - Competição de receptores: Metildopa diminui o numero de receptores de medicações anti-hipertensivas;

6.5.2.5 - Efeito farmacológico aumentado ou diminuído: Álcool aumenta o efeito de barbitúricos;

Antidepressivos tricíclicos diminuem o efeito do propanolol;

Anticoagulantes orais tem seu efeito reduzido por barbitúricos e rifampicina, pois estes últimos estimulam enzimas microssomais hepáticas relacionadas à biotransformação dos anticoagulantes;

A cimetidina inibe a biotransformação do paracetamol e de beta-bloqueadores;

Uso concomitante de aminoglicosídeos e furosemida, vancomicina, anfotericina B provoca aumento do potencial para ototoxicidade, nefrotoxicidade e bloqueio neuromuscular;

Macrolídeos inibem ação bactericida de penicilinas e cefalosporinas.

6.5.2.5 – Reações de precipitação: Tetraciclina precipita na presença de cátions (Al^{+3}, Ca^{+2}, Mg^{+2}) (Basakçilardan-Kabakci et al., 2007; Choi et al., 2008, Tsai et al., 2010).

6.5.2.6 – Adsorção: Carvão ativado adsorve alcaloides e outros medicamentos.

6.5.2.6 – Alteração da motilidade gastrointestinal:

Diminuição da motilidade: anticolinérgicos e opiáceos;

Aumento da motilidade: metoclopramida e eritromicina.

6.5.2.7 – Indução enzimática

Pode aumentar a toxicidade de um fármaco devido à produção de um metabólito tóxico. Exemplo: álcool e barbitúricos aceleram a biotransformação do paracetamol induzindo a formação do metabólito benzoquinonaimina que, por sua vez, é hepatotóxico.

6.5.2.8 – Reabsorção tubular

Alcalinização da urina: bicarbonato de sódio ou lactato de sódio.

Acidificação da urina: ácido ascórbico (vitamina C).

CONDIÇÕES GRAVES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

- Mistura de warfarina e fenilbutazona ou clofibrato induz o aparecimento de hemorragia;
- Mistura de tolbutamida e fenilbutazona ou salicilatos induz coma hipoglicêmico;
- Mistura de tiroxina e clofibrato induz hipertiroidismo.

6.5.3 - INTERAÇÃO MEDICAMENTO – FITOTERÁPICO:

Remédios à base de plantas podem interagir com outras ervas ou com medicamentos (OTC ou de prescrição). A ingestão de Erva de São João (*Hypericum perforatum*), resulta em várias interações, clinicamente significativas, com medicamentos que são metabolizados pelo CYP1A2 ou CYP3A, incluindo indinavir (Crixivan ®) e ciclosporina (Sandimmun ® e Sandimmun Neoral ®). No caso da ciclosporina, níveis sub-terapêuticos resultaram na rejeição de órgãos transplantados (Henderson et al., 2002; Piscitelli et al., 2000; Posadzki et al., 2013).

Existem vários artigos científicos na literatura sobre interação de fitoterápicos e medicamentos (Efferth & Koch, 2011; Sienkiewicz et al., 2013). Este capítulo serve como ferramenta para instruir sobre o perigo da combinação de medicamentos. O ideal é ter em mãos, programas atualizados sobre interação medicamentosa ou acesso a sites (que serão comentados mais adiante).

Uma mistura que deve ser evitada são os medicamentos à base de lítio (carbonato de lítio ou orotato de lítio) e alguns fitoterápicos (abacateiro, alcachofra, angélica, bétula, carqueja, cavalinha, chapéu-de-couro, cipó-cabeludo, hibisco, quebra-pedra e salsa-parrilha) que aumentam o fluxo urinário, contribuindo para a intoxicação por lítio.

6.5.4 - INTERAÇÃO MEDICAMENTO – ALIMENTO:

6.5.4.1 - INTRODUÇÃO

Um medicamento pode afetar absorção de um alimento ou alterar a forma como as vitaminas e minerais são usadas pelo organismo e afetar o apetite.

As principais formas que os alimentos e medicamentos se interagem são:

1) Alguns alimentos podem afetar a maneira como um medicamento é absorvido, ou seja, ele pode ser absorvido mais rápido ou mais lento do que o normal;

2) Um alimento pode alterar a maneira como um medicamento funciona. O medicamento pode ficar mais tempo no organismo do que o desejado, ou pode não ter o efeito exato para a condição médica do paciente;

3) De forma similar, medicamentos podem mudar a maneira como um alimento, ou vitamina ou mineral é absorvido ou metabolizado no corpo humano;

4) E também pode fazer um paciente se sentir com mais fome (ou menos fome) do que o normal (Fattinger & Meier-Abt, 2002).

Um alimento pode interferir no mecanismo de ação de um medicamento. Por exemplo, um paciente que está tomando um antidepressivo da classe dos inibidores da receptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram), deve evitar alimentos ricos em serotonina: banana, ameixa, abacate, berinjela, noz, abacaxi, tomates, kiwi, pois podem induzir o aparecimento de um problema chamado Síndrome de Serotonina.

6.5.4.2 - SÍNDROME DE SEROTONINA

Uma condição que ocorre pelo excesso de estimulação serotoninérgica do sistema nervoso central (SNC) **e pode levar à morte**. Os sintomas aparecem em minutos a horas depois de começar um segundo medicamento. É causada por

interações medicamentosas ou overdose intencional. Aparece devido a ovedose de medicamento inibidores da recaptação de serotonina, de inibidores da mono amino oxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos e outros medicamentos serotoninérgicos (triptanas, cocaína, triptofano, etc...). Pode causar hipertermia, diarreia, tremor.

Inibidores da MAO não devem ser usados concomitantemente com inibidores da recaptação e serotonina, por causa do risco de ocorrer a síndrome da serotonina ou com antidepressivos tricíclicos, por causa dos possíveis efeitos hiperadrenérgicos.

Outras classes de medicamentos que podem induzir a Síndrome de Serotonina:

Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina: venlafaxina, milnacipran, duloxetina, sibutramina;

Antidepressivos tricíclicos clomipramina, imipramina;

Mistura de antidepressivos: mirtazapina, trazodona, Erva de São João;

Inibidores da Mono Amino Oxidase – MAO: fenelzina, tranilcipromina, Isocarboxazida;

Antiparkinsonianos: selegilena;

Anti-infecciosos: linezolida, furazolidona;

Opióides: dextrometorfano (Xarope VIC 44E®, Trimedal Tosse®); loperamida (Imosec®), meperidina, fentanil, metadona, tramadol, pentazocina;

Antihistamínicos: clorpfeniramina (Polaramine®, Histamin®), bromfeniramina;

Estimulantes do SNC / Psicodélicos: anfetamina, sibutramina, metilfenidato (Ritalin®), cocaína, MDMA (ectasy), LSD;

Triptanas: sumatriptana, zolmitriptana, rizatriptana, almotriptana, frovatriptana (Dobry et al., 2013; Shaikh et al., 2011).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DE SEROTONINA

- Hiperatividade neuromuscular: acatisia, tremor, clônus, mioclonia, rigidez, nistagmo;
- Hiperatividade autonômica: diaforese (transpiração excessiva), febre, taquicardia, taquipneia;
- Estado mental alterado: agitação, confusão (Sun-Edelstein et al., 2008).

ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Suspeitando da ocorrência de Síndrome de Serotonina

O paciente tomou algum agente serotoninérgico nas últimas cinco semanas?

- Não – pare o questionário;
- Sim, continue o questionário.

O paciente experimenta um dos seguintes sintomas e sinais:

Tremor e hiperreflexia (reflexos muito ativos ou que respondem em excesso)?

Clônus espontâneo[1]

Rigidez muscular e temperatura corporal acima 38 °C e ou clônus ocular ou clônus induzível?

Clonus ocular, e também agitação ou sudorese?

Clonus induzível e também agitação ou sudorese?

- **Não. Então, o paciente não tem Síndrome de Serotonina;**
- **Sim. Possivelmente está com Síndrome de Serotonina (Boyer & Shannon, 2005).**

6.5.4.3 - POTÁSSIO

Medicamentos para Pressão Alta - Alguns medicamentos para hipertensão podem causar

[1] Contrações musculares e involuntárias. Ao contrário das contrações espontâneas pequenas conhecidas como fasciculações, causadas por patologia menor do neurônio motor, clonus provoca grandes movimentos que, normalmente, são iniciadas por um reflexo?

perda ou retenção de potássio. Dependendo do medicamento, o paciente precisará comer alimentos ricos em potássio (bananas, laranja, batata, vegetais com folhas verdes, tomates) ou evita-los. Muito potássio no corpo pode ser fatal. A falta deste íon também. A maioria dos diuréticos induz perda de potássio do organismo, porém triamtereno, amilorida e espironolactona causam retenção de potássio (são chamados medicamentos poupadores de potássio). Excesso de potássio pode causar insuficiência cardíaca. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) como captopril (Capoten®) e enalapril (Vasotec®) podem aumentar os níveis de potássio no organismo.

6.5.4.4 - PRODUTOS LÁCTEOS

O uso de tetraciclinas com leite promove a formação de um sal insolúvel, que precipita o fármaco impedindo sua absorção. Suplementos contendo ferro também inibem a absorção das tetraciclinas (Schmidt & Dalhoff, 2002).

Suplementos contendo vitaminas do complexo B (Beneroc®) se misturados com leite podem induzir um sono forte. Pessoas que operam máquinas, pilotam aviões, dirigem caminhões devem evitar esta mistura, pois o sono induzido pode atrapalhar o reflexo e causar acidentes.

Medicamentos anti-fúngicos também não devem ser tomados com leite.Exemplos: Diflucan and Nizoral.

Os Inibidores da MAO causam hipertensão, podendo ser potencializada pela tiramina, presente nos chocolates, arenque defumado, queijos e outros alimentos. Além disto, suplementos contendo tirosina devem ser tomados com precaução. Este aminoácido é transformado em tiramina.

6.5.4.5 - ALIMENTOS CONTENDO TIRAMINA

Alimentos contendo tiramina não devem ser ingeridos por pacientes que estejam fazendo tratamento com antidepressivos inibidores da MAO (monoaminooxidase), pois pode ocorrer um aumento da pressão sanguínea que pode levar à morte. O paciente deve ser orientado a evitar: **cerveja, vinho vermelho ou outra bebida alcóolica; nenhum tipo de queijo (cheddar, parmesão, mozzarella, etc.); bife ou fígado de frango, caviar ou peixe seco (como bacalhau ou arenque defumado); alimentos ricos em serotonina (abacate, banana, berinjela, noz, ameixa, abacaxi), molho de soja, óleo de soja, sucos contendo soja e chucrute (repolho picado e fermentado em salmoura); ginseng, ou fava ou alimentos ou bebidas que contenham cafeína, como café, chá-mate, chocolate, Coca-cola®, Pepsi®)**

6.5.4.6 - CAFEÍNA

Bebidas contendo cafeína (café, chá mate, Coca-cola®, Pepsi® e outras bebidas à base de cola, Red Bull® e outros energéticos) não deve ser misturadas com ansiolíticos (Valium ® ou diazepam, clonazepam, bromazepam, etc.). O paciente irá ficar muito agitado, nervosa e não será capaz de relaxar.

6.5.4.7 - WARFARINA E VITAMINA K

Como a vitamina K ajuda na coagulação sanguínea, pacientes que tomam Coumadin ou warfarina precisam controlar a ingestão de alimentos que contêm vitamina K (espinafre, couve, repolho, nabo, couve-flor, brócolis, couve-de-bruxelas e outros vegetais verdes). Eles devem comer quantidades adequadas destes alimentos, para que os medicamentos não percam o efeito.

O paciente deve manter a ingestão de vitamina K constante, a menos que aconselhado o contrário pelo nutricionista, farmacêutico ou médico. Lembrando que é uma vitamina lipossolúvel e que é armazenada no organismo. Ele não deve tomar suplementos contendo vitaminas K, E, sem supervisão médica ou farmacêutica (lembrando que são vitaminas lipossolúveis).

6.6 - SITES E PROGRAMAS DE COMPUTADOR SOBRE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Existem programas de computador (softwares) que dão resultados rápidos e imediatos de combinações de medicamentos em uma receita médica ou farmacêutica.

Um site que possui interações medicamentosas e interações com alimentos é o seguinte:

http://interacoesmedicamentosas.com.br/

Clicar no alto em "interações medicamentosas". Você irá entrar na página seguinte:

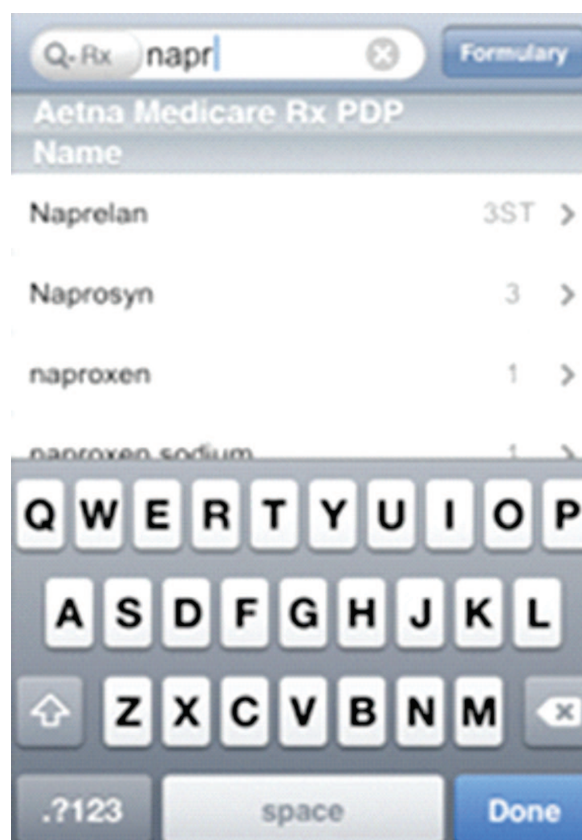
http://interacoesmedicamentosas.com.br/interacoes.php

O usuário precisa se inscrever. O site é bastante útil para verificar receitas que chegam na farmácia e/ou drogaria e em hospitais ou postos de saúde.

Existe um aplicativo para celular, em português, chamado eVita:

http://aplicativosdesaude.com.br/evita-interacoes-medicamentosas/

Se o leitor entrar na App Store do Google Play e digitar "interações medicamentosas" irá encontrar aplicativos gratuitos e pagos. Em geral, os gratuitos são oferecidos pela indústria farmacêutica para determinada classe ou área médica. Por exemplo: interação medicamentosa na ginecologia (fornecido pelo laboratório Aché) ou interação medicamentosa na oncologia (fornecido pela Eurofarma), etc... O problema, neste caso, é a falta de interação entre medicamentos de áreas diferentes.

Um dos programas mais completos é produzido pela empresa EPOCRATES® e está disponível, na internet, em versão gratuita e por assinatura anual (seja para computador ou para celulares do tipo "smartphone" que possuam o sistema android ou similar).O programa é muito bom, porém existem alguns problemas: saber inglês e ter o nome dos medicamentos nesta língua. Isto pode ser resolvido no tradutor do GOOGLE, acessando a internet do próprio "smartphone". Outro problema é que ele não possui interações entre medicamentos, fitoterápicos e alimentos. A interação é apenas medicamento-medicamento. Porém, para interações alimentos e álcool (ethanol ou ethy alcohol) ele ainda contém alguma informação.

Programa gratuito de interação medicamentosa:

- https://www.epocrates.com/liteRegistrationProcess.do
- https://online.epocrates.com/noFrame/

CONCLUSÃO

Novos e importantes medicamentos para uso terapêutico estão sendo continuamente desenvolvidos, porém suas interações somente serão descobertas através da observação e registro contínuo pelas equipes de saúde

(médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, técnicos etc). Este acompanhamento deve ser atento e permanente no intuito de minimizar sempre os possíveis danos à saúde do paciente, contribuindo para o aprimoramento dos serviços prestados. Os mecanismos químicos aprendidos em química orgânica pelos farmacêuticos durante o curso de graduação pode também contribuir para saber, teoricamente, sobre uma incompatibilidade medicamentosa.

ESTUDO DE CASO 1

Paciente, 32 anos, sexo masculino, foi diagnosticado com **leptospirose**, uma doença provocada por uma bactéria presente na urina de ratos. O tratamento para esta doença é **tetraciclina** ou **penicilina**. O médico receitou os dois medicamentos ao mesmo tempo.

O farmacêutico aviou a receita. Qual foi o erro de ambos profissionais?

Resposta: estes medicamentos são incompatíveis, pois reagem entre si (mesmo a seco) formando um composto farmacologicamente inativo. O correto era o farmacêutico verificar a incompatibilidade medicamentosa e ligar para o médico alertando sobre o problema.

ESTUDO DE CASO 2

Paciente 76 anos, sexo feminino, viúva, proveniente de São Gotardo, residente em Belo Horizonte há 40 anos. Mora com sua filha e dois netos e os três trabalham o dia todo. Ela é a responsável pelas atividades domésticas incluindo cozinhar, faxina e cuidar das roupas.

Tem hipertensão, depressão, gastrite e osteoporose com muita dor articular. Faz tratamento no Centro de Saúde, mas reclama que há uma rotatividade grande de médicos. Ano passado foram 3 médicos diferentes na equipe.

Procura a farmácia porque está com problemas para lembrar as coisas e dificuldade para descascar, picar, e outras atividades de função motora fina.

Apresenta uma sacola de plástico com diversos medicamentos. Quando questionada, pelo farmacêutico, relata que faz uso irregular de alguns deles, mas o comprimido vermelho sempre toma. O comprimido branco grande toma somente pela manhã, mas o branco pequeno toma de manha e à noite. Os medicamentos dentro da sacola são os seguintes:

1. AAS 100mg
2. Ginkobiloba (Tanakan®)
3. Cinarizina 75mg
4. Cimetidina 200 mg
5. Diclofenaco 50 mg
6. Diazepam 10 mg
7. Bisacodil (Lactopurga®)
8. Digoxina 0,25 mg
9. Furosemida 40 mg
10. Metildopa 500mg
11. Amoxicilina 500mg
12. Sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg

EXERCÍCIO

Aponte os potenciais problemas encontrados neste caso clínico, relativos ao uso de medicamentos por essa paciente.

Recomendações para prescrição médica em geriatria:

- Evitar prescrever múltiplos medicamentos em uma mesma receita;
- Usar posologia mais simples possível;
- Ajustar o intervalo entre as doses;
- Considerar os efeitos do envelhecimento fisiológico;
- Considerar efeitos farmacológicos próprios e adversos;
- Atentar para as interações medicamentosas;
- Iniciar sempre com as menores doses possíveis e progredir lentamente o tratamento;
- Ter letra legível, em tamanho especial.

ESTUDO DE CASO 3

Paciente de 88 anos, sexo masculino, portador provável de Doença de Alzheimer, em fase avançada, chega ao seu consultório trazido pela filha. Hipertenso, com uso irregular de medicação (captopril e furosemida). A filha relata que o pai está apresentando agitação psicomotora e inversão do ciclo sono vigília.

Relato de:

- Inapetência (falta de apetite) há mais ou menos 45 dias;
- Marcha lentificada com dificuldade de início de movimento;
- Incontinência urinária de transbordamento todos os dias. Este tipo de incontinência ocorre quando a bexiga não é esvaziada por um período longo. Ela fica tão cheia que transborda. O aumento da próstata com obstrução da uretra é a principal causa, sendo mais comum em paciente diabético, alcóolatra e do sexo masculino;
- Hábito Intestinal irregular com períodos de 7 dias de constipação e eliminação de fecaloma (acúmulo substancial de massa fecal no reto).

EXERCÍCIO

Proponha um modelo de prescrição para esse paciente com dose e justificativa de introdução da medicação.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Basakçilardan-Kabakci S, Thompson A, Cartmell E, Le Corre K. Adsorption and precipitation of tetracycline with struvite. Water Environ Res. 2007; 79: 2551-6.

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005; 352: 1112-20.

Choi KJ, Kim SG, Kim SH. Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration. J Hazard Mater. 2008; 151: 38-43.

Dobry Y, Rice T, Sher L. Ecstasy use and serotonin syndrome: a neglected danger to adolescents and young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. Int J Adolesc Med Health. 2013; 25: 193-9.

Efferth T, Koch E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. Curr Drug Targets. 2011; 12: 122-32.

Fattinger K, Meier-Abt A. Interactions of phytotherapeutic drugs, foods and drinks with medicines. Ther Umsch. 2002; 59: 292-300.

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54: 349-56.

McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. Drugs. 1988; 36: 83-110.

Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet. 2000; 355: 547-8.

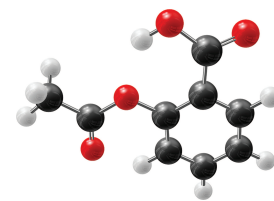
Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75: 603-18.

Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs. 2002; 62: 1481-502.

Shaikh ZS, Krueper S, Malins TJ. Serotonin syndrome: take a closer look at the unwell surgical patient. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 569-72.

Sienkiewicz J, Czarnik-Matusewicz H, Wiela-Hojeñska A. Phytotherapy threats with emphasis on St. John's wort medicines. Pol Merkur Lekarski. 2013; 35: 309-12.

Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7: 587-96.

Tsai WH, Huang TC, Chen HH, Huang JJ, Hsue MH, Chuang HY, Wu YW. Determination of tetracyclines in surface water and milk by the magnesium hydroxide coprecipitation method. J Chromatogr A. 2010; 1217: 415-8.

CAPÍTULO

7

INTOXICAÇÕES

7.1 - CONCEITO

Intoxicação é a ingestão ou absorção, acidental ou não, de medicamentos, drogas, xenobióticos, ou qualquer outro composto químico em doses nocivas ao organismo. De acordo com o Conselho Federal de Farmácia, cerca de 25 mil medicamentos são comercializados no Brasil. Medicamentos são uma das principais causas de intoxicação no mundo. Nos últimos 5 anos, o Brasil registrou quase 60 mil internações por intoxicação por medicamentos tarjados ou venda livre. No ano de 2010, foram registradas, 27.710. No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, são cerca de 600 casos por mês. Daí, a importância deste capítulo. O primeiro local que o paciente recorre é a farmácia e/ou drogaria. E para ajudar os pacientes, devemos estar capacitados para prestar os primeiros socorros antes de encaminhar o paciente ao pronto socorro ou hospital.

Alguns medicamentos OTCs e suplementos (carvão ativado, N-acetil-cisteína, bicarbonato de sódio, difenidramina, chlorella e cápsulas de alho) disponíveis em farmácias e/ou drogarias de todo o Brasil, a baixo custo, podem ser usados como antídotos para a maioria das intoxicações mais comuns: salicilatos, paracetamol, organofosforados e metais pesados. Em um caso de intoxicação, o fator tempo é essencial. Se a pessoa não tem carro, ela terá que esperar o ônibus chegar para ir ao posto de saúde (tempo de espera número 1), tempo que o ônibus leva para chegar ao posto de saúde (tempo de espera número 2), e tempo para ser atendida no posto de saúde (tempo de espera número 3). Se uma pessoa está intoxicada, esta PASSAGEM DO TEMPO É CRUCIAL e pode SER FATAL. Se um atendimento prévio é feito numa farmácia, o paciente GANHARÁ TEMPO para chegar ao posto de saúde ou ao hospital. Nos 700 municípios brasileiros onde não há médicos, o farmacêutico é o profissional mais adequado para agir e evitar uma tragédia. Ao administrar um dos antídotos acima, ele dará tempo ao paciente para chegar a um grande centro e ser tratado da forma mais adequada possível.

7.2 - PREVENIR A ABSORÇÃO DO MEDICAMENTO

7.2.1 - CARVÃO ATIVADO – o anti-veneno de mais ampla utilização.

Como mencionado anteriormente, a vantagem de iniciar o tratamento anti-envenenamento, na farmácia, é o ganho de tempo. Uma pessoa que está envenenada (seja por excesso de medicamento, comida estragada

ou metal pesado) tem que esperar na fila do posto de saúde. Medicamentos simples existentes nas farmácias e/ou drogarias são o suficiente para que o paciente ganhe tempo e não tenha uma piora dos sintomas (ou venha a falecer), por causa do tempo na fila de espera no posto de saúde ou hospital.

Antes de encaminhar o paciente para o pronto socorro ou hospital mais próximo, a melhor estratégia é prevenir a absorção do medicamento pelo estômago e intestino. Para isto devemos usar um adsorvente que é o carvão ativado (que não possui efeitos colaterais). A empresa Herbarium produz um carvão ativado que é vendido nas farmácias e drogarias para gases intestinais. Este é útil como antídoto. O ideal é misturá-lo com sorbitol que, através de efeito laxante, facilita o esvaziamento intestinal. O carvão ativado adsorve substâncias tóxicas ou irritantes, inibindo a absorção destas pelo sistema gastrointestinal. A dose de carvão ativado irá variar entre 50 gramas a 100 gramas (adulto) e 1 grama por quilograma de peso para crianças. (Boldy et al., 1986; Eddleston et al., 2008; Neuvonen & Olkkola, 1988). O carvão vegetal da Herbarium® contém 45 cápsulas de 250mg cada. Uma caixa irá conter pouco mais de 11 gramas. Para uma intoxicação é necessário o paciente tomar, pelo menos, 5 caixas de uma só vez. Doses repetitivas são úteis para melhorar a eliminação de certos medicamentos (por exemplo, teofilina, carbamazepina, fenobarbital, aspirina, compostos de liberação prolongada) e medicamentos que adiam o esvaziamento intestinal como os opióides/opiáceos (morfina, codeína, dextrometorfano, loperamida, etc...). **O carvão ativado não é eficaz para cianeto, ácidos minerais, álcalis cáusticos, solventes orgânicos, ferro, etanol, envenenamento por metanol, lítio (Lee et al., 2014).**

7.3 - INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

Salicilatos são, frequentemente, utilizados devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e anti-plaquetárias. Envenenamento agudo por salicilatos resulta em altas taxas de morbidade e mortalidade (Chin et al., 2007).

Vários medicamentos, no mercado, possuem salicilatos em sua composição, dentre eles podemos citar Aspirina®, Melhoral®, AAS®, Neosaldina®, Coristina® (ácido acetilsalicílico). Os medicamentos naturais como Pasalix®, Galenogal exilir®, Calman®, Serenus®, Floriny®, Passiflorine®, Passaneuro®, Sonotabs®, e outros, possuem em sua formulação extrato de *Salix alba* (salgueiro branco) que, por sua vez, contém salicilatos (Pobtocka-Olech et al., 2007). O Óleo essencial de Wintergreen contém salicilato de metila (cada 5ml contém 7 gramas de ácido salicílico). A ingestão excessiva destas substâncias leva à uma intoxicação que pode ser fatal (10 a 30 g para adultos e apenas 3 g para crianças) (Chin et al., 2007; Millar et al., 1961). Todos os medicamentos que contém salicilatos são contraindicados para quem tem problemas de gastrite, úlceras e pacientes com dengue.

7.3.1 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE SALICILATO

O salicilato é rapidamente absorvido e o pico de concentração plasmática ocorre geralmente dentro de uma hora. Com a overdose este pico fica prolongado no período de 6-35 horas. A concentração plasmática deve ser medida 4 horas após a ingestão e, a cada 2 horas, até que esta concentração esteja, com certeza, caindo. A maioria dos pacientes apresenta sinais de intoxicação quando os níveis plasmáticos excedem 40 a 50 mg / dL (2,9-3,6 mmol / L) (Williams et al., 2011).

7.3.2 - CONSEQUÊNCIAS DA OVERDOSE DE SALICILATOS

a) A inibição da ciclo-oxigenase resulta na diminuição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina, e tromboxanos;

b) Estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora na medula causa náusea e vómitos;

c) Toxicidade direta de determinados salicilatos no sistema nervoso central, edema cerebral, e neuroglicopenia;

d) Ativação do centro respiratório da medula resulta em taquipneia, hiperventilação, alcalose respiratória;

e) Fosforilação oxidativa desacoplada nas mitocôndrias gera calor, e pode aumentar a temperatura corporal;

f) A interferência com o metabolismo celular conduz a uma acidose metabólica (Chyka et al., 2007; Srivali et al., 2014; Thurston et al., 1970).

7.3.3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

Os primeiros sintomas de toxicidade por aspirina incluem zumbido no ouvido (chamado de tinido ou tinnitus), febre, vertigem, náuseas, hiperventilação, vômitos, diarreia (Chyka et al., 2007).

Intoxicação mais grave pode causar alterações do estado mental, coma, edema pulmonar não-cardíaco e morte (Chyka et al., 2007).

7.3.4 - ANORMALIDADES METABÓLICAS

Há uma mistura de alcalose respiratória e acidose metabólica. O salicilato estimula o centro respiratório diretamente, ocorrendo queda inicial na PCO2 e alcalose respiratória. Uma acidose metabólica ocorre devido ao acúmulo de ácidos orgânicos, incluindo ácido láctico e cetoácidos. Acidose metabólica aumenta a concentração plasmática de salicilato protonado. Isto agrava a toxicidade, pois permite a fácil difusão do fármaco através das membranas celulares. Dependendo do grau de gravidade, o pH arterial é variável.

7.3.5 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

O carvão ativado (associado a um laxante) é o antídoto recomendado (Curtis et al., 1984; Danel et al., 1988)

Alcalinização do plasma sanguíneo é outra alternativa. Dependendo da dose que foi ingerida, o tratamento de emergência na farmácia é a ingestão de bicarbonato de sódio, via oral, pelo paciente e, em seguida, encaminhar o mesmo para o Posto de Saúde ou Centro de Intoxicação (Prescott et al., 1982). Uma dose de 4 gramas de bicarbonato de sódio (via oral), 3 vezes ao dia para paciente adulto (Cohen et al., 2013).

Tratamento oral de bicarbonato de sódio também é usado para reduzir cristalização de ácido úrico, sendo uma medicação adjuvante no tratamento de gota. A dose para o adulto é de 650mg a 1000mg, 3 a 4 vezes, ao dia ou duas colheres de chá, 3 a 4 vezes ao dia (Ngo & Dean, 2007). Pacientes com hipertensão mal controlada devem ter uso restrito desta metodologia (Ngo & Dean, 2007).

A ingestão de bicarbonato de sódio, elevará o pH sanguíneo do paciente que, por sua vez, ganhará tempo até ser atendido no posto de saúde ou hospital. O bicarbonato deve ser administrado em primeiro lugar e, cerca de 15 a 20 minutos depois, o carvão ativado.

7.4 - INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL (ou ACETAMINOFENO)

Paracetamol foi responsável, em 2005, por mais de 70.000 visitas em centros de toxicologia, e por 300 mortes nos Estados Unidos. No Brasil, não há dados sólidos sobre intoxicações por paracetamol. A Sociedade Brasileira de Hepatologia está iniciando um estudo em oito centros de referência para doenças do fígado e

em uma unidade básica de saúde para medir sua ocorrência. A intoxicação do paracetamol ocorre por causa da facilidade de ser obtido e preço baixo. É encontrado em farmácias e/ou drogarias de qualquer cidade do mundo. Muitas vezes em comércios não especializados como supermercados, mercearias e bares. É este uso indiscriminado que pode levar à toxicidade (que é subestimada) e ocorre quando as doses são repetidas. Isto é feito por um paciente que está tentando eliminar alguma dor insuportável (principalmente dor de dente). A maior possibilidade de toxicidade ocorre com ingestões individuais maiores do que 200 mg / kg ou aquelas superiores a 10 g ao longo de um período de 24 horas. Na prática, todos os pacientes que ingerem doses superiores a 350 mg / kg desenvolvem toxicidade hepática grave se não forem tratados adequadamente (Dart et al., 2006).

7.4.1 - FATORES QUE INFLUENCIAM A TOXICIDADE:

A quantidade ingerida será o fator principal que influencia a toxicidade. Outro fator é o uso crônico de álcool e de alguns medicamentos (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, isoniazida, rifampicina), que induzem uma atividade excessiva do citocromo P450. O uso crônico de álcool e desnutrição pode levar à depleção dos estoques de glutationa. Ingestão aguda de álcool não é um fator de risco para hepatotoxicidade e pode até ser protetor, competindo com paracetamol para CYP2E1 (Prescott, 2000).

7.4.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA TOXICIDADE POR PARACETAMOL

EFEITOS ADVERSOS DAS DOSES TERAPÊUTICAS DE PARACETAMOL:

Em doses terapêuticas, paracetamol é bem tolerado; entretanto, efeitos adversos incluem:

(a) Erupção cutânea e febre;

(b) Discrasias sanguíneas (raro);

(c) Necrose tubular renal e falência renal;

(d) Coma hipoglicêmico.

Overdose pode levar a hepatotoxicidade, resultando em necrose hepática centrilobular.

EFEITOS ADVERSOS DA OVERDOSE DE PARACETAMOL:

Fase I (0,5 a 24 horas)

Ausência de sintomas;

Fase II (24 a 72 horas)

Elevações subclínicas de transaminases hepáticas (ASAT, ALAT)

Dor no quadrante superior direito, que se apresenta macio e com o fígado aumentado. Elevações de tempo de protrombina (PT), bilirrubina total, oligúria e anormalidades da função renal pode tornar-se evidente.

Fase III (72 a 96 horas)

Icterícia, confusão (encefalopatia hepática), elevação acentuada das enzimas hepáticas, hiperamonemia, e hipoglicemia diátese hemorrágica, acidose láctica, insuficiência renal de 25%, morte.

Fase IV (4 dias a 2 semanas)

Fase de recuperação que, geralmente, começa no dia 4 e se completa por 7 dias após overdose (James et al., 2003; Mitchell et al., 1973).

- O risco de toxicidade é previsto pela relação entre o tempo de ingestão, e a concentração de paracetamol no plasma.
- As concentrações séricas máximas alcançadas no prazo de 4 horas após o uso de formulações que possuem liberação imediata do paracetamol.
- A toxicidade pode ser adiada com preparações de liberação lenta do paracetamol ou formulações que associam o paracetamol com medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (por exemplo, opiáceos,

anticolinérgicos) que são ingeridas juntamente com o paracetamol. Por exemplo uma formulação contendo: paracetamol + hidrocodona. A hidrocodona é um opióide. E todo opióide/opiáceo retarda o esvaziamento gástrico. Por este motivo, deve ser dosado o nível plasmático do paracetamol após 4 horas de ingestão (Bessems & Vermeulen, 2001; Jackson et al., 1984; Daly et al., 2008).

7.4.3 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL

O que pode ser feito de imediato na farmácia e/ou drogaria?

Administrar carvão ativado ou N-acetilcisteína ou metionina.

7.4.3.1- Carvão ativado:

Carvão ativado deve ser administrado dentro de quatro horas após a ingestão de paracetamol. Ele pode reduzir a absorção de paracetamol entre 50% a 90%. É administrado em uma dose única oral de 1,5 grama por quilograma de peso.

O carvão ativado inibe a absorção da N-acetilcisteína ou de metionina por via oral.

7.4.3.2 - N-Acetilcisteína (NAC):

N-acetil cisteína ou NAC é geralmente administrada por via oral com uma dose de 140 mg / kg e 17 doses subsequentes de 70 mg / kg de quatro em quatro horas. Neste tipo de intoxicação é importante começar a administrar NAC dentro de 8-10 horas após a overdose, para garantir a eficácia da desintoxicação (Zimet, 1988). Depois de 8 horas de ingestão do paracetamol, a eficácia do NAC diminui progressivamente. A hepato-toxicidade é mediada pelo metabolito reativo N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI) (Moyer et al., 2011). Mecanismo de ação do NAC: é um precursor da glutationa e limita a formação e acumulação de NAPQI. Além disto, NAC tem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes poderosos (Zimet, 1988).

Ao administrar o carvão ativado ou o NAC, o farmacêutico deve chamar uma ambulância ou, se possível, ele mesmo levar o paciente ao hospital mais próximo com a descrição do procedimento realizado.

A dose oral típica de NAC, como um agente mucolítico e para a maioria das outras indicações clínicas é de 200mg (três vezes ao dia) a 500mg (três vezes ao dia). Em pacientes com câncer ou doenças do coração a dose terapêutica é mais elevada, geralmente no intervalo de 2-4 gramas por dia (Zimet, 1988).

Em caso de ingestão excessiva de paracetamol, usar carvão ativado até 4 horas após a ingestão da overdose. A N-acetilcisteína deve ser usada após as 4 horas de ingestão. Nunca devem ser usados no mesmo horário, pois o carvão ativado irá impedir a absorção da N-acetilcisteína. Na falta de carvão ativado na farmácia, usar a N-acetilcisteína ou metionina conforme descrito acima. A N-acetilcisteína é um OTC que se encontra à venda na maioria das farmácias e/ou drogarias.

Intoxicação por salbutamol:

A N-acetilcisteína também pode ser usada para intoxicação com salbutamol (Danenberg, 1997). Neste caso, somente por via oral em pacientes com asma. Via intravenosa pode causar morte neste tipo de indivíduo (Appelboam et al., 2002; Elms et al., 2011).

Se o paciente for internado no hospital: no final da infusão de NAC, uma amostra de sangue deve ser colhida para determinação do índice internacional normalizado (ou INR), creatinina plasmática e ALAT. Se qualquer um é anormal ou o paciente é sintomático, ainda é necessária a monitorização.

Pacientes assintomáticos, com índice internacional normalizado (ou INR), creatinina plasmática e ALAT normais, podem receber alta dos cuidados médicos. Se o vômito ou dor

abdominal voltarem a acontecer, eles devem ser aconselhados a voltar ao hospital.

7.4.3.3 - Metionina (via oral):

Administrar 2g a 5g de metionina oral a cada 4 horas, até um total de 10 gramas (Alsalim & Fadel, 2003; Crome et al., 1976).

7.5 - INTOXICAÇÃO POR METOTREXATO

7.5.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Disartria - incapacidade de articular as palavras de maneira correta devido à dificuldade de usar ou controlar os músculos da boca, língua, laringe ou cordas vocais.

Hemiplegia - é a paralisia de metade sagital (esquerda ou direita) do corpo

7.5.2 - TRATAMENTO

Usar dextrometorfano (Trimedal Tosse® ou Xarope Vick 44E®) 1mg a 2 mg/kg, via oral. Dextrometorfano é um antagonista não-competitivo do receptor NMDA (N-metil-1-aspartato) (Drachtman et al., 2002).

7.6 - INTOXICAÇÃO POR METAIS PESADOS (mercúrio, cádmio, chumbo, bismuto, mercúrio, arsênico, germânio, polônio)

A ingestão de grandes quantidades de sais de metal pesado (mercúrio, bismuto, cádmio, chumbo, germânio, arsênico e polônio) por tentativa de suicídio ou acidentalmente, é potencialmente fatal.

Na África do Sul, existem fontes naturais de água mineral contaminadas com altíssimas concentrações de metais pesados que, quando ingeridas levam à morte. Uma técnica de purificação destas fontes foi criada por Brady e colaboradores, utilizando *Saccharomyces cerevisiae*. Tais células têm alta capacidade para absorver metais pesados (Brady et al., 1994; Brady and Duncan, 1994).

Além disto, a ingestão de metal pesado, em níveis tóxicos, pode levar à insuficiência renal e ao aparecimento da Síndrome de Fanconi (Hruz et al., 2002; Hruz et al., 2002;Kaizu e Uriu, 1995; Erden et al., 2013) que é um distúrbio no qual os túbulos renais proximais dos rins não reabsorvem adequadamente eletrólitos **e** nutrientes (aminoácidos, vitaminas, minerais, eletrólitos, fosfato, ácido úrico, glicose e bicarbonato) que, em vez disto, saem na urina (Colson and DeBroe, 2005; Earle et al., 2004). Esta síndrome pode aparecer também com o uso de medicamentos antivirais (cidotovir, tenofovir), medicamento para tratamento de sobrecarga de ferro (deferasirox) e medicamentos com data de validade vencida (tetraciclinas) (Grangé et al., 2010; Wei et al., 2011, Kapadia et al., 2013; Escuin Sancho et al., 1981; Frimpter et al., 1963; Kazory et al., 2007; Mathew and Knaus, 2006; Montoliu et al., 1981; Varavithya et al., 1971; Vittecoq et al., 1997).

7.6.2 - TRATAMENTO: USO DE COMPOSTOS QUELANTES:

Existem alguns medicamentos OTCs que funcionam como quelantes, sendo utilizados para remover metais pesados (chumbo, cádmio, arsênico, cobre, mercúrio, etc.) e, consequentemente, reduzir a intoxicação provocada por estes metais.

1) N-acetil-cisteina (NAC) contém aminoácido sulfurado e seu resíduo de enxofre serve para quelar metais pesados como mercúrio, chumbo, cádmio e arsênico (Martin et al., 1990; Ballatori et al., 1998; Henderson et al., 1985; Patrick, 2003; Flora & Pachauri, 2010). Usar metodologia descrita para intoxicação por paracetamol. Além disto, a N-acetilcisteína tem boa utilidade em psiquiatria para transtorno bipolar, esquizofrenia (Dean et al., 2011) e depressão (Smaga et al., 2012).

2) Outro OTC que funciona como quelante é a Clorela® ou Chlorela® (extrato da alga *Chlorella vulgaris*). É um estimulante natural do sistema imune (imunoestimulante) e tem uma elevada afinidade para metais pesados como cádmio, chumbo, cobre e mercúrio (a Chlorella *vulgaris* contém aminoácidos sulfurados que atuam como agentes quelantes naturais) (Sarma & Perez, 2008; Kim et al., 2009; Bajguz, 2011, Sears, 2013,).

3) Alho (*Allium sativum*)(Cha, 1987; Sears, 2013) e coentro (salsa chinesa) (Sears, 2013) ajudam na remoção de metais pesados.

INTOXICAÇÃO POR POLÔNIO (210):

Características clínicas de intoxicação por polônio (210):

Vômito inexplicável e, mais tarde, perda de cabelo e falência da medula óssea.

Tratamento (somente em hospitais):

Dimercaprol (com penicilamina como alternativa) é atualmente recomendado para envenenamento por Polônio (210). Modelos animais também indicam eficácia para 2,3,-dimercapto-1-propanesulfônico, ácido meso-dimercaptosuccínico ou N, N-dihidroxietileteleno-diamina-N, N-bis-ditiocarbamato (Jefferson et al., 2009).

7.7 - INTOXICAÇÃO POR FUMAÇA DE INCÊNDIOS e CIANETO:

Com a queima de materiais (lã, nylon, poliuretano, seda, algodão, papel e PVC) durante um incêndio, dois tipos de gases são liberados: monóxido de carbono (CO) e cianeto de hidrogênio ou ácido cianídrico (HCN). Cianeto de hidrogênio é um produto de combustão gerado em um ambiente com altas temperaturas e baixo nível de oxigênio. Estatísticas nos EUA mostram que aproximadamente 80% das vítimas de incêndio morrem devido à inalação da fumaça tóxica Além disto, o cianeto é usado em mineração, controle de pragas, e indústria. Tem sido, infelizmente, usado também como um agente para suicídio, homicídio e terrorismo. (Gasco et al., 2013).

Cuidado adicional (uso de máscaras, por exemplo) deve ser tomado por médicos legistas que venham a fazer exame de necropsia em pessoas mortas em incêndios ou cuja origem da morte não é conhecida (Fernando, 1992).

7.7.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO ENVENENAMENTO POR CIANETO DE HIDROGÊNIO:

Respiração rápida, tontura, fraqueza, náusea/vômito, Irritação dos olhos, pele vermelha ou rosada, frequência cardíaca rápida, transpiração, perda de consciência, parada respiratória, parada cardíaca, convulsões, coma.

Baixas concentrações inaladas:

Desmaio, ansiedade, excitação, transpiração, vertigem, dor de cabeça, sonolência, taquipneia, dispneia, taquicardia.

Concentrações moderadas/altas:

Prostração, tremores arritmia cardíaca, convulsões, estupor, paralisia , coma respiratório, depressão, parada respiratória, parada cardíaca, colapso (Kulig & Ballantyne, 1993).

7.7.2 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR CIANETO

7.7.2.1 - HIDROXICOBALAMINA:

O antídoto usado, nestes casos, é o cloridrato de hidroxocobalamina ou acetato de hidroxocobalamina que é uma pró-vitamina B12, com muito poucos efeitos colaterais. Em contato com o cianeto de hidrogênio (ou ácido cianídrico), ela se transforma em cianocobalamina, ou seja, vitamina B12 ativa (figura 1.7). ADULTOS: uma infusão intravenosa de 5 gramas (não é microgramas) (máximo 15 gramas); CRIANÇAS: 70 mg/kg (dose máxima de 5 gramas). Índice de sobrevivência alto: de 69 pacientes que inalaram cianeto, 50 sobreviveram (Borron et al, 2007). Nos Estados Unidos, o FDA

aprovou o Cianokit®. Este é o kit oficial para tratar vítimas de incêndio que inalaram muita fumaça ou que inalaram cianeto de hidrogênio de outras origens (tentativa de homicídio, atos de terrorismo, etc...).

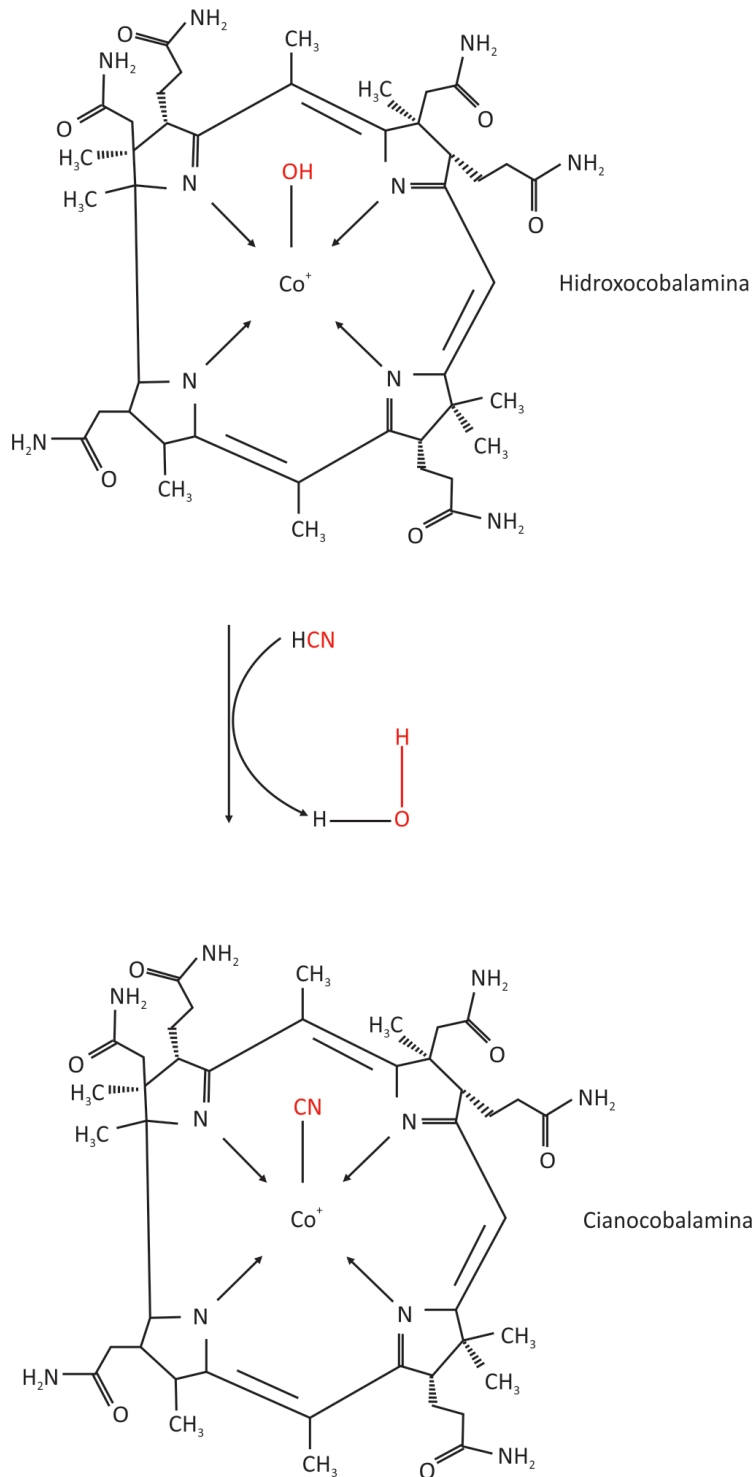



Figura 1.7 - Mecanismo de ação: a hidroxocobalamina se liga ao íon cianeto formando cianocobalamina que, por sua vez, é excretada na urina (Dueñas & Nogué, 2000). A molécula completa não foi desenhada por motivos didáticos.

Possíveis efeitos adversos da hidroxicobalamina:

• Vermelhidão - descoloração da pele e na urina (que não deve ser confundida com o raro sinal de envenenamento por monóxido de carbono). Os dispositivos que dependem de colorimetria (oxímetro de pulso e nível de CO) sofrerão interferência pela mudança da cor e não são confiáveis para avaliação do paciente;

• Erupção;

• Aumento da pressão arterial.

7.7.2.2 – TIOSSULFATO DE SÓDIO:

Outro kit aprovado pelo FDA, no passado, consistia de: nitrito de amila, nitrito de sódio e tiossulfato de sódio (Gracia & Shepherd, 2004).

Mecanismo de ação: o tiossulfato de sódio aumenta a conversão do cianeto para tiocianato que, por sua vez, é excretado por via renal. Este antídoto tem efeito um pouco lento e, normalmente, é usado com nitrito de sódio para que a ação seja mais rápida.

7.7.2.3 - TERAPIA COMBINADA:

Hidroxicobalamina (150 mg/kg) + tiossulfato de sódio (413 mg/kg).

De acordo com Bebarta et al., 2012, a hidroxicobalamina é mais efetiva do que o tiossulfato de sódio contra envenenamento por cianeto.

7.7.2.4 – CONCLUSÃO:

Vítimas de incêndio possuem , possivelmente, cianeto de hidrogênio na corrente sanguínea, representando uma ameaça tóxica tão importante quanto o monóxido de carbono. Morbidade e mortalidade por envenenamento de cianeto associada à inalação de fumaça são evitáveis com reconhecimento rápido e terapia com hidroxocobalamina, um antídoto que pode ser usado empiricamente fora do hospital, com Cianokit®. (Dueñas & Nogué, 2000; Gasco et al., 2013). Na necropsia deste tipo de vítima, recomenda-se o uso de máscaras por parte dos médicos legistas, com o objetivo de evitar intoxicação de gás cianeto exalado dos cadáveres (Fernando, 1992).

7.8 - INTOXICAÇÃO POR FOSFETO DE ALUMÍNIO

O fosfeto de alumínio é utilizado como um rodenticida, inseticida, e fumigante para grãos de cereais armazenados e, também, como desinfetante. O ácido clorídrico do sistema digestivo reage com o fosfeto e gera gás fosfina, que é tóxico.

7.8.1 - TRATAMENTO

Um dos antídotos é sulfato de magnésio (Chugh et al., 1994) encontrado em grande quantidade no antiácido conhecido, comercialmente, como Sal de Andrews®.

7.9 - MEDICAMENTOS USADOS EM CASOS DE EMERGÊNCIA

Aspirina®, AAS® ou Melhoral® - infarte do miocárdio (160 a 325 mg)

Se chegar alguém na farmácia relatando dor intensa no peito, pergunte se está sentindo queimação na garganta ou no peito ou se tem problemas de gastrite ou úlcera. Se não tiver, ele deverá estar tendo um infarto do miocárdio. Pegue Melhoral® ou AAS® ou Aspirina ® **infantil** (80 a 100mg) e dê para a pessoa mastigar. Peça para mastigar de 160mg a 325 mg até chegar ao hospital (Haas, 2006). Além disto, diga para a pessoa tossir com força e repetidamente (com intervalo de 1 a 3 segundos). A tosse forte aumenta a pressão no peito e mantém o fluxo de sangue para o cérebro, fazendo com que a vítima fique consciente até que seja atendida no hospital. Isso tem sido erroneamente chamado em inglês de “cough-CPR (cough-cardiopulmonary resuscitation)”. Este procedimento só é efetivo se a pessoa estiver **consciente** (Cave et al., 2010; Keeble et al., 2008;

Miller et al., 1994; Niemann et al., 1980; Rieser et al., 1992; Saba et al., 1996).

Difenidramina (25 a 50 mg iv or im) ou **dexclorfeniramina** (10 a 20 mg iv ou im) (usados para crise de alergia) (Haas, 2006);

Albuterol/salbutamol usado para ataque de asma (fazer 2 inalações) (Haas, 2006);

Nitroglicerina usada para dor de angina (sublingual – 0,3 a 0,4 mg) (Haas, 2006) (deverá ser feito somente pelo médico).

Epinefrina (adrenalina) usada para parada cardíaca (1mg i.v.), asma (quando não há resposta à albuterol e salbutamol) (0, 1mg i.v. ou 0,3 a 0,5 mg i.m.), anafilaxia ou choque anafilático (0,1 mg i.v. ou 0,3 a 0,5 mg i.m.) (Haas, 2006) (deverá ser feito somente pelo médico).

7.10 - PICADA DE INSETOS, ALERGIA À COMIDA

(ANFILAXIA OU CHOQUE ANAFILÁTICO)

7.10.1 - CONCEITO:

A anafilaxia é uma reação alérgica ou similar à alergia (anafilactóide) que é rápida no início, com envolvimento de vários sistemas (reação sistêmica): pele, vias aéreas, sistema vascular, e gastrointestinal, que ocorre de repente, em paciente sensibilizado, após o contato com uma substância causadora de alergia (antígeno específico). O resultado clínico é prurido, colapso vascular, estado de choque, angioedema e disfunção respiratória. Os casos graves podem resultar em obstrução completa das vias aéreas, colapso cardiovascular e morte. (Segundo Simpósio, JACI 2006; 117:391-397; Simons, 2010). É causada por imunoglobulina E (IgE), mediada pela rápida liberação de potentes mediadores das células de defesa (mastócitos e basófilos) (Johansson et al., 2001; 2004; Lieberman et al., 2010; Sampson et al., 2005; 2006).

Reações anafilactóides ou pseudoanafiláticas exibem uma síndrome clínica semelhante, mas não são imunes mediadas. O tratamento para as duas condições é semelhante.

- Ácido acetil salicílico
- Corante para radiocontraste
- Algumas reações a medicamentos

7.10.2 - ETIOLOGIA

Antígenos que entram em contato com a pele (veneno de plantas, arranhadas de animais, pólen e látex), são injetados (picadas de insetos, transfusão de tipos sanguíneos incompatíveis), são ingeridos (medicamentos, amendoim, camarão exposto muito tempo ao sol), e são inalados (pólen, poeira, fungos, pelos de animais) (Johansson et al., 2001; 2004; Lieberman et al., 2010; Sampson et al., 2005; 2006).

7.10.3 - TRATAMENTO DA ANAFILAXIA (feito somente nos hospitais)

Se houver comprometimento do sistema cardiovascular, administra-se oxigênio nasal e adrenalina aquosa 1:1.000 (1mg/ml), injetada via intramuscular, preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa, que proporciona absorção mais rápida e completa, com níveis séricos mais elevados. A dose de 0,3 a 0,5 ml para adultos, ou 0,01mg/kg de peso corporal para crianças, até no máximo 0,3 ml, pode ser repetida em intervalos de até 5 min, conforme a gravidade do caso. A adrenalina é a droga de escolha no tratamento da anafilaxia sistêmica, por suas propriedades alfaadrenérgicas, aumentando a resistência vascular periférica e elevando a pressão arterial diastólica, e também por suas propriedades betaadrenérgicas, produzindo broncodilatação e

efeitos cronotrópico e inotrópico positivos. (Louzada et al., 2003; Haas, 2006).

ESTUDO DE CASO 1

Mulher entra numa farmácia em Campinas com o filho nos braços relatando que o mesmo ingeriu um frasco de Aerolin® (sulfato de salbutamol que é broncodilatador) de uma só vez. O menino está consciente. O farmacêutico (e proprietário) consulta os livros de farmacologia da drogaria e não consegue achar uma solução para intoxicação por salbutamol. Encaminha a mulher para o posto de saúde mais próximo. Esta história é verídica e aconteceu em Campinas no ano de 1990. O posto de saúde mais próximo fica a 10 km de distância. A mulher teve que caminhar com o filho até o ponto de ônibus, esperou o ônibus chegar no ponto e, uma vez dentro do mesmo, teve que esperar o ônibus chegar ao posto de saúde. No posto de saúde, teve que esperar ser atendida. Tempo é um luxo que a vítima não tem.

No caso da criança, a resposta era simples. Ministrar carvão ativado (de 25 a 100g a dose) e ele já estaria fora de perigo e, posteriormente, N-acetilcisteína (NAC).

O NAC também pode ser usado para intoxicação por salbutamol (Danenberg, 1997). Porém, **deve ser usado, somente via oral em pacientes com asma**, pois via intravenosa pode causar morte neste tipo de indivíduo (Appelboam et al., 2002; Elms et al., 2011).

Um atendimento prévio na farmácia ou drogaria para uma vítima de intoxicação é importante para ganhar tempo até que ela seja atendida no posto de saúde. Este procedimento evita que o veneno se espalhe pelo organismo com maior rapidez e ocorra óbito. Além disto, existem 700 municípios sem médicos no Brasil. E um conhecimento deste pode ajudar a salvar vidas.

ESTUDO DE CASO 2

Uma mulher asmática de 20 anos de idade, ingeriu 300 mg de salbutamol (albuterol) e 30 g de paracetamol. Ela teve taquicardia sinusal até 160/min, hipotensão (80/50 mmHg), tremor, hipocalemia (2,1 mEq / l) e hiperglicemia (12,1 mEq / l).

O tratamento foi lavagem gástrica e N-acetilcisteína. Sintomas desapareceram em 24 horas. (Danenberg, 1997):

ESTUDO DE CASO 3

Um homem de 32 anos de idade, foi encaminhado ao departamento de emergência 5 horas e meia após a ingestão de uma dose potencialmente letal (900 mg) de formicida (que continha arseniato de sódio), em uma tentativa de suicídio. O quadro clínico do paciente deteriorou progressivamente durante 27 horas. Administração intramuscular de dimercaprol e medidas de suporte não conseguiram melhorar sua condição. Daí, ele recebeu N-acetilcisteína (NAC) por via intravenosa. Após a administração do NAC, o paciente apresentou melhora clínica notável durante as 24 horas seguintes, e recebeu alta do hospital alguns dias depois (Martin et al., 1990).

ESTUDO DE CASO 4

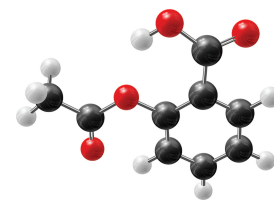
Um homem, de 25 anos, chega na emergência com dor de dente. Durante a anamnésia, o medico obtém a informação que o homem tomou altas doses de paracetamol (ou acetaminofeno) em combinação com hidrocodona nos últimos 5 dias (O CERTO É PROCURAR UM DENTISTA NESTES CINCO DIAS !). A dose diária ingerida foi de 12 gramas por dia (dose máxima recomendada: 4 gramas por dia). O paciente não tem nenhum problema medico e consome 2 cervejas por dia; não relata nenhum outro sintoma além da dor de dente. Não tem problemas de icterícia, hepatomegalia ou o quadrante superior direito macio.

Comentário: Este paciente está com toxicidade adiada pois ingeriu uma combinação de paracetamol e hidrocodona (este último é um opioide que RETARDA o ESVAZIAMENTO

GASTROINTESTINAL). É necessário o uso do carvão ativado para adsorver ambos os medicamentos. A toxicidade, neste caso, estará sendo retardada por causa da hidrocodona. É importante ministrar o carvão ativado para que sejam adsorvidos ambos os medicamentos ainda presentes no intestino, e evitar sua posterior absorção pelo organismo. Se o paciente ingeriu paracetamol no espaço das últimas 4 horas, administrar o carvão ativado. Esperar cerca de 2 horas e administrar o NAC.

O uso do NAC (N-acetil-cisteína) previne injúria hepática ao restaurar os níveis hepáticos de glutationa, evitando a morte.

De acordo com os protocolos aprovados pelo FDA (Food and Drugs Administration) para o tratamento de ingestão aguda de acetaminofeno (paracetamol), a dose de acetilcisteina (ou N-acetil cisteína ou NAC) administrada deve ser de 140mg por quilograma de peso corporal (pesar a pessoa na balança da farmácia). Doses de manutenção de 70 mg por quilograma de peso que devem ser repetidas a cada 4 horas, para um total de 17 doses (Smilkstein, 1988). A dose intravenosa (feita somente em hospitais) é de 150 mg por quilograma de peso, por um período de 15 a 60 minutos, seguido por uma infusão de 12,5 mg por quilograma por hora por um período de 4 horas. Finalmente uma infusão de 6,25 mg por quilograma por hora por um período de 16 horas (Prescott, 1977). A dose não requer reajuste para disfunção renal ou hepática ou para diálise.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. Emerg Med J. 2002; 19: 594-5.

Alsalim W, Fadel M. Oral methionine compared with intravenous n-acetyl cysteine for paracetamol overdose. Emerg Med J. 2003; 20: 366–67.

Bajguz A. Suppression of *Chlorella vulgaris* Growth by Cadmium, Lead, and Copper Stress and Its Restoration by Endogenous Brassinolide. Arch Environ Contam Toxicol. 2011; 60: 406–16.

Ballatori N, Lieberman MW, Wang W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. Environ Health Perspect. 1998; 106: 267–71.

Bebarta VS, Pitotti RL, Dixon P, Lairet JR, Bush A, Tanen DA. Hydroxocobalamin versus sodium thiosulfate for the treatment of acute cyanide toxicity in a swine (Sus scrofa) model. Ann Emerg Med. 2012; 59: 532-9.

Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit Rev Toxicol. 2001; 31: 55-138.

Boldy DA, Vale JA, Prescott LF. Treatment of phenobarbitone poisoning with repeated oral administration of activated charcoal. Q J Med. 1986; 61: 997-1002.

Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. Ann Emerg Med. 2007; 49: 794-801, 801.e1-2.

Brady D, Duncan JR. Bioaccumulation of metal cations by *Saccharomyces cerevisiae*. Appl. Microbiol. Biotechnol.1994; 41: 149-54.

Brady D, Stoll A, Duncan JR. Biosorption of heavy metal cations by non-viable yeast biomass. Environ. Biotechnol. 1994; 15: 429-38.

Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, Nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC, Daya M, Sutton RM, Branson R, Hazinski MF. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010; 122: S720-8.

Cha CW. A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. J Korean Med Sci. 1987; 2: 213-24.

Chin RL, Olson KR, Dempsey D. Salicylate toxicity from ingestion and continued dermal absorption. Cal J Emerg Med. 2007; 8: 23-5.

Chugh SN, Kumar P, Aggarwal HK, Sharma A, Mahajan SK, Malhotra KC. Efficacy of magnesium sulphate in aluminium phosphide poisoning—comparison of

two different dose schedules. J Assoc Physicians India. 1994; 42: 373-5.

Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Caravati EM, Nelson LS,Olson KR, Cobaugh DJ, Scharman EJ, Woolf AD, Troutman WG. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007; 45: 95-131.

Cohen B, Laish I, Brosh-Nissimov T, Hoffman A, Katz LH, Braunstein R, Sagi R, Michael G. Efficacy of urine alkalinization by oral administration of sodium bicarbonate: a prospective open-label trial. Am J Emerg Med. 2013; 31: 1703-6.

Colson CR, DeBroe ME. Kidney injury from alternative medicines. Adv Chronic Kidney Dis 2005; 12: 261–75.

Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, Goulding R. Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (Acetaminophen) overdose. Lancet. 1976; 2: 829-30.

Curtis RA, Barone J, Giacona N. Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic. Prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. Arch Intern Med. 1984; 144: 48-52.

Danel V, Henry JA, Glucksman E. Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296: 1507.

Danenberg HD. Salbutamol intoxication. Harefuah. 1997; 132: 549-51.

Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44: 1-18.

Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. Med J Aust. 2008; 188: 296-301.

Dean O, Giorlando F, Berk M. *N*-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci. 2011; 36: 78–86.

Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, Kamen BA. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. Pediatr Hematol Oncol. 2002; 19: 319-27.

Dueñas LA, Nogué XS. Smoke intoxication in fires: antidote treatment with vitamins. Med Clin (Barc).2000; 114: 658-60.

Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's Syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. J Bone Miner Res 2004; 19: 714–21.

Elms AR, Owen KP, Albertson TE, Sutter ME. Fatal myocardial infarction associated with intravenous N-acetylcysteine error. Int J Emerg Med. 2011; 4: 54.

Escuin Sancho F, García Aparicio CM, García Signes S, Picazo Córdoba F, Luna Morales A, López Fernández P, Olivares Martín J. Adult Fanconi syndrome following the ingestion of degraded tetracycline. Presentation of a case. Rev Clin Esp. 1981; 160: 335-7.

Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S,Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 579-87.

Erden A, Karahan S, Bulut K, Basak M, Aslan T, Cetinkaya A, Karagoz H, Avci D. A case of bismuth intoxication with irreversible renal damage. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013; 6: 241–43.

Fernando GC. Risk of inhaling cyanide during necropsy examination. J Clin Pathol. 1992; 45: 942.

Flora SJS, Pachauri V. Chelation in Metal Intoxication. Int J Environ Res Public Health. 2010; 7: 2745–88.

Gasco L, Rosbolt MB, Bebarta VS. Insufficient stocking of cyanide antidotes in US hospitals that provide emergency care**.** J Pharmacol Pharmacother. 2013; 4: 95-102.

George W. Frimpter, MD; Alphonse E. Timpanelli, MD; William J. Eisenmenger, MD; Howard S. Stein, MD; Leonard I. Ehrlich, MD. Reversible "Fanconi Syndrome" Caused by Degraded Tetracycline. JAMA. 1963; 184: 111-3.

Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. Pharmacotherapy. 2004; 24: 1358-65.

Grangé S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2376-8.

Haas DA. Management of Medical Emergencies in the Dental Office: Conditions in Each Country, the Extent of Treatment by the Dentist. Anesth Prog. 2006; 53: 20–4.

Henderson P, Hale TW, Shum S, Habersang RW. N-Acetylcysteine therapy of acute heavy metal poisoning in mice. Vet Hum Toxicol. 1985; 27: 522-5.

Hruz P, Mayr M, Löw R, Drewe J, Huber G. Fanconi's syndrome, acute renal failure, and tonsil ulcerations after colloidal bismuth subcitrate intoxication. Am J Kidney Dis. 2002; 39: E18.

Huang Z, Li L, Huang G, Yan Q, Shi B, Xu X.Growth-inhibitory and metal-binding proteins in Chlorella

vulgaris exposed to cadmium or zinc. Aquat Toxicol. 2009; 91: 54-61.

Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JW. Acetaminophen: a practical pharmacologic overview. Can Med Assoc J. 1984; 131: 25-32, 37.

James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 1499-506.

Jefferson RD, Goans RE, Blain PG, Thomas SH. Diagnosis and treatment of polonium poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009; 47: 379-92. Errata na página 608 do mesmo volume.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 832-6.

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Cinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001; 56: 813-24.

Kaizu K, Uriu K. Tubulointerstitial injuries in heavy metal intoxications. Nihon Rinsho. 1995; 53: 2052-6.

Kapadia J, Shah S, Desai C, Desai M, Patel S, Shah AN, Dikshit RK. Tenofovir induced Fanconi syndrome: a possible pharmacokinetic interaction. Indian J Pharmacol. 2013; 45: 191-2.

Kazory A, Singapuri S, Wadhwa A, Ejaz AA. Simultaneous development of Fanconi syndrome and acute renal failure associated with cidofovir. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60: 193-94.

Keeble W, Tymchak WJ. Triggering of the Bezold Jarisch Reflex by reperfusion during primary PCI with maintenance of consciousness by cough CPR: a case report and review of pathophysiology. J Invasive Cardiol. 2008; 20: E239-42.

Kim YJ, Kwon S, Kim MK. Effect of *Chlorella vulgaris* intake on cadmium detoxification in rats fed cadmium. Nutr Res Pract. 2009; 3: 89–94.

Kulig WK, Ballantyne B. Cyanide toxicity. *Am Fam Physician*. *1993*; *48: 107-14*.

Lee CY, Chang EK, Lin JL, Weng CH, Lee SY, Juan KC, Yang HY, Lin C, Lee SH, Wang IK, Yen TH. Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. Ther Clin Risk Manag. 2014; 10: 61-7.

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 477-80.

Louzada Jr P; Oliveira FR, Sarti W. Anafilaxia e reações anafilactóides. Simpósio: Urgências e emergências imunológicas. Medicina, Ribeirão Preto. 2003; 36: 399-403.

Mathew G and Knaus SJ.Acquired Fanconi's Syndrome Associated with Tenofovir Therapy. J Gen Intern Med. 2006; 21: C3–C5.

Martin DS, Willis SE, Cline DM. N-acetylcysteine in the treatment of human arsenic poisoning. J Am Board Fam Pract. 1990; 3: 293-6.

Millar RJ, Bowman J. Oil of Wintergreen (Methyl Salicylate) Poisoning Treated by Exchange Transfusion. Can Med Assoc J. 1961; 84: 956–957.

Miller B, Cohen A, Serio A, Bettock D. Hemodynamics of cough cardiopulmonary resuscitation in a patient with sustained torsades de pointes/ventricular flutter. J Emerg Med. 1994; 12: 627-32.

Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. J Pharmacol Exp Ther. 1973; 187**:** 211-217.

Montoliu J, Carrera M, Darnell A, Revert L. Lactic acidosis and Fanconi's syndrome due to degraded tetracycline. Br Med J (Clin Res Ed). 1981; 283: 1576-7.

Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler AJ, Pelleymounter LL, Kalari KR, Ji Y, Chai Y, Nordgren KK, Weinshilboum RM. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: a cell line model system genome-wide association study. Toxicol Sci. 2011; 120: 33-41.

Neuvonen PJ, Olkkola KT. Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988; 3: 33-58.

Ngo TC, Dean G Assimos DG. Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. Rev Urol. 2007; 9: 17 – 27.

Niemann JT, Rosborough J, Hausknecht M, Brown D, Criley JM. Cough-CPR: documentation of systemic perfusion in man and in an experimental model: a "window" to the mechanism of blood flow in external CPR. Crit Care Med. 1980; 8: 141-6.

Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. Altern Med Rev. 2003; 8: 106-28.

Perez TR, Sarma SS.Combined effects of heavy metal (Hg) concentration and algal (*Chlorella vulgaris*) food density on the population growth of *Brachionus calyciflorus* (Rotifera: Brachionidae). J Environ Biol. 2008; 29:139-42.

Pobtocka-Olech L, van Nederkassel AM, Vander Heyden Y, Krauze-Baranowska M, Glód D, Baczek T. Chromatographic analysis of salicylic compounds in different species of the genus Salix. J Sep Sci. 2007; 30: 2958-66.

Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49: 291-301.

Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? Br Med J (Clin Res Ed). 1982; 285: 1383–6.

Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. Lancet. 1977; 2: 432–4.

Rieser MJ. The use of cough-CPR in patients with acute myocardial infarction. J Emerg Med. 1992; 10: 291-3.

Saba SE, David SW. Sustained consciousness during ventricular fibrillation: case report of cough cardiopulmonary resuscitation. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996; 37: 47-8.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, Decker WW, Furlong TJ, Galli SJ, Golden DB, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Howarth M, Kaplan AP, Levy JH, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, Murphy R, Pollart SM, Pumphrey RS, Rosenwasser LJ, Simons FE, Wood JP, Camargo CA Jr. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 584-91.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL,Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 391-7.

Sears ME. Chelation: Harnessing and Enhancing Heavy Metal Detoxification. Scientific World Journal. 2013; 2013: 219840.

Shadnia S, Ashrafivand S, Mostafalou S, Abdollahi M. N-acetylcysteine a Novel Treatment for Acute Human Organophosphate Poisoning. Internat J Pharmacol. 2011; 7: 732-35.

Smaga I, Pomierny B, Krzy¿anowska W, Pomierny-Chamio³o L, Miszkiel J, Niedzielska E, Ogórka A, Filip M. N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012; 39: 280-7.

Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral*N*-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985) N Engl J Med. 1988; 319: 1557–62.

Srivali N, Ungprasert P, Edmonds LC. Negative anion gap metabolic acidosis and low level of salicylate cannot ignore salicylate toxicity! Am J Emerg Med. 2014; 32: 279-80.

Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. J Clin Invest. 1970; 49: 2139-45.

Varavithya W, Chulajata R, Ayudthya PS, Preeyasombat C. Fanconi syndrome caused by degraded tetracycline. J Med Assoc Thai. 1971; 54: 62-7.

Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufils H, Deray G. Fanconi syndrome associated with cidofovir therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1846.

Wei HY, Yang CP, Cheng CH, Lo FS. Fanconi syndrome in a patient with β-thalassemia major after using deferasirox for 27 months. Transfusion. 2011; 51: 949-54.

Williams GD, Kirk EP, Wilson CJ, Meadows CA, Chan BS. Salicylate intoxication from teething gel in infancy. Med J Aust. 2011; 194: 146-8.

Zimet I. Acetylcysteine: A drug that is much more than a mucokinetic. Biomed & Pharmacother 1988; 42: 513-20.

[No authors listed] N-acetylcysteine. Altern Med Rev. 2000; 5: 467-71.

CAPÍTULO

8

DOR DE CABEÇA E ENXAQUECA (ou MIGRÂNEA)

8.1 - INTRODUÇÃO

Neste capítulo será estudada apenas a dor de cabeça primária, ou seja, quando a manifestação dolorosa é da própria enfermidade, ou seja, não hã uma condição clínica associada que cause sintoma (exemplo: cefaleia tensional). A dor de cabeça secundária deve ser tratada com médicos neurologistas especialistas em cefaliatria. Nas cefaléias secundárias, a dor de cabeça passa a ser um sintoma de outra doença associada (exemplo: meningite, hemorragia ou tumor cerebral).

8.2 - TIPOS DE DOR DE CABEÇA

Existem dois tipos primários de dor de cabeça

a) Enxaqueca;

b) Dor de cabeça tensional (Estresse/ Tensão/Cervicogênica) (figura 1.8).

8.2.A - ENXAQUECA

8.2.A.1 - CONCEITO

É uma doença neurológica crônica caracterizada por dor de cabeça (cefaleia) moderada a severa recorrente (periódica), muitas vezes, unilateral, e que é acompanhada de náusea, vômito e perturbações sensoriais variáveis (Lipton & Bigal, 2005)

A origem da palavra enxaqueca é árabe (*jaqueca*) e significa migrânea. Seu sinônimo, migrânea, vem do grego antigo *hemicrania* (*hêmikraníon*), "metade do crânio" ou "apenas metade da cabeça". Daí, a enxaqueca ser chamada também de hemigrania (Orr et al., 2014; Pinder, 2006; Sandrini et al., 2007).

8.2.A.2 - INTRODUÇÃO

Muitas pessoas acreditam que ter dor de cabeça é algo "normal" ou aceitável. Este modo

Tipo tensional Enxaqueca Em salvas

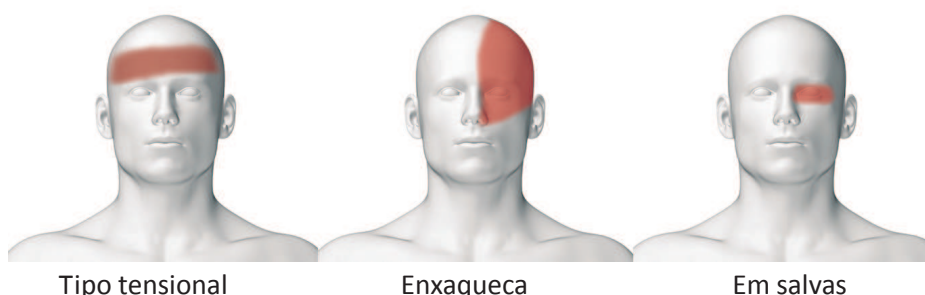



Figura 1.8 - Tipos de dor de cabeça. Área mais provável onde ocorre os tipos de dor cabeça.

de pensar é perigoso, pois dor é um sinal de alarme. Uma dor de cabeça "normal" seria aquela originada de um evento estressante. Neste caso, ela vai embora rapidamente ou depois de uma noite de sono. Isto seria uma resposta normal.

Dores de cabeça que ocorrem mais de uma vez por mês, ou duram mais de 3 a 4 horas não são normais.

Muitas pessoas com dores de cabeça regulares tomam medicamentos para acalmar a dor. Com frequência, elas criam uma leve dependência destes medicamentos que, por sua vez, podem causar problemas de estômago, fígado e rim.

Aceitar tomar, de forma regular, medicamentos que induzem analgesia, não é justificável. Principalmente, por causa dos tratamentos alternativos e novas descobertas que estão disponíveis.

Dor de cabeça é responsável por mais de 10 milhões de visitas médicas, a cada ano, nos Estados Unidos, e é uma das razões mais comuns para ausência na escola ou no trabalho.

De acordo com o *Journal of the American Medical Association* (12 de Novembro de 2003), dor de cabeça e nas costas são a principal causa de absenteísmo e perda de produtividade na força de trabalho – custando mais de 61 bilhões de dólares, cada ano.

8.2.A.3 - EPIDEMIOLOGIA

Extremamente comum - afeta, 12 a 28% das pessoas em algum momento de suas vidas.

Prevalência da enxaqueca pelo período de um ano varia entre 6% e 15% em homens adultos e de 14% a 35% em mulheres adultas

Estes números variam substancialmente com a idade: cerca de 4 a 5% das crianças com idade inferior a 12 anos sofrem de enxaqueca, com pouca diferença aparente entre meninos e meninas.

Há, então, um rápido crescimento na incidência entre as meninas. Isto ocorre após a puberdade e continua ao longo da vida adulta.

No início da meia-idade, aproximadamente 25% das mulheres experimentam uma enxaqueca pelo menos uma vez por ano, em comparação com menos de 10% dos homens, ou seja, as mulheres têm mais dor de cabeça do que os homens, no período em que elas são férteis.

Após a menopausa, os ataques em mulheres tendem a diminuir drasticamente. Acima de 70 anos de idade o número de doentes (masculinos e femininos), volta aos valores anteriores à puberdade, ou seja, cerca de 5% (Lipton & Bigal, 2005) (figura 2.8).

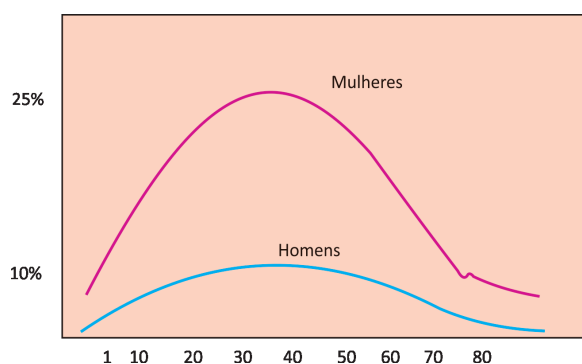



Figura 2.8 - Prevalência de enxaqueca por sexo e idade. Picos de enxaqueca durante o tempo mais produtivo - 30-60 anos de idade. Enxaqueca é incapacitante - alguns faltam ao trabalho, escola ou atividades; muitos têm reduzido a produtividade durante os ataques.

Em todas as idades, enxaqueca sem aura é mais comum do que a enxaqueca com aura, com uma proporção de 1,5:1 e 2:1 entre as duas.

Números de incidência mostram que o excesso de enxaqueca em mulheres em idade reprodutiva é, principalmente, devido a enxaqueca sem aura.

Assim, em populações pré-púberes e pós-menopausa, enxaqueca com aura é um pouco mais comum do que entre pacientes de 15-50 anos

As diferenças geográficas na prevalência de enxaqueca não são marcantes.

Estudos na Ásia e América do Sul sugerem que as taxas são relativamente baixas, mas eles não diferem do intervalo de valores observados em estudos europeus e norte-americanos.

Cerca de 28 milhões de Americanos sofrem com enxaqueca, sendo que a maioria do sexo feminino. No Brasil, de acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 30 milhões de brasileiros são atingidos, sendo 2,1 milhões de crianças (Abu-Arafeh et al., 2010; Smitherman et al., 2013).

Nota do autor: Parece que o fluxo menstrual está diretamente ligado ao aparecimento da dor de cabeça. Em entrevistas, mulheres com fluxo menstrual baixo, relataram não ter dor de cabeça e Tensão Pré-Menstrual (TPM). É possível que a perda de vitaminas e minerais no fluxo menstrual, esteja ligada ao aparecimento da dor. Homens não possuem fluxo menstrual e isto explicaria os números divergentes entre o masculino e feminino.

8.2.A.4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As quatro fases de uma crise de enxaqueca são:

FASE 1: O pródromo, que o ocorre horas ou dias antes da dor de cabeça;

FASE 2: A aura, que precede a dor de cabeça imediatamente;

FASE 3: A fase de dor, também conhecido como fase de dor de cabeça;

FASE 4: Término ou pós-dromo (figura 4.8).

FASE 1: PRÓDROMO

Sintomas prodrômicos ocorrem em 40% a 60% dos pacientes. Esta fase pode consistir de alteração do humor, irritabilidade, depressão ou euforia, fadiga, bocejos, sonolência excessiva, desejo por determinados alimentos (por exemplo, chocolate), rigidez muscular (especialmente no pescoço), constipação ou diarréia, aumento da micção, e outros sintomas vegetativos. Sintomas precedem a fase de dor de cabeça por várias horas ou dias (Buzzi et al., 2005).

Tabela 1.8 - Sintomas prodrômicos de enxaqueca

SINTOMAS PRODRÔMICOS DE ENXAQUECA

Psicológico	Neurológico	Constitucional e autônomo
Depressão	Fotofobia	Torcicolo (musculatura do pescoço enrijecida)
Hiperatividade	Dificuldade de concentração	Desejo de alimentos
Euforia	Fonofobia	Sensação de frio
Fala demais	Disfasia	Anorexia
Irritabilidade	Hiperosmia	Lentidão
Sonolência	Bocejos	Diarreia ou constipação
Inquietação		Sede
		Micção
		Retenção de líquidos

FASE 2: AURA

Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes têm aura. Aura é um fenômeno neurológico focal - precede ou acompanha a dor. Aparece por mais de 5 a 20 minutos e dura menos de 60 minutos. Os sintomas da aura de enxaqueca podem ser visual, sensorial, motor. A aura visual é a mais comum dos eventos neurológicos.

Há uma perturbação da visão, consistindo geralmente de flashes (sem formas regulares) de luzes brancas ou raramente de luzes multicoloridas (fotopsia) ou formações de linhas em ziguezague deslumbrantes (escotomas cintilantes; muitas vezes dispostas como as ameias de um castelo, daí os termos alternativos "espectros de fortificação" ou "teicopsia ") (ver figura 3.8) (Sánchez-del-Rio et al., 2004).

Figura 3.8 - Visão do paciente com enxaqueca. Figura à esquerda: visão de um paciente saudável; à direita: visão de paciente com enxaqueca. Repare a formação de linhas em ziguezague (escotomas cintilantes).

Alguns pacientes queixam-se de visão turva ou cintilante ou nublada, como se olhassem através de um vidro grosso ou translúcido, ou, em alguns casos, visão em túnel (implica em perda da visão periférica, preservando apenas a visão central, como se estivesse dentro de um túnel).

A aura de enxaqueca somatossensorial consiste em parestesias digitolingual ou cheiro-oral, uma sensação de experimentar alfinetes e

agulhas na mão e braço, bem como na área do nariz-boca ipsilateral (que afeta o mesmo lado). Parestesia é um distúrbio em que o paciente acusa sensações anormais (formigamento, picada, queimadura) não causadas por estímulo exterior ao corpo.

A parestesia migra até o braço e depois estende para envolver a face, lábios e língua.

Outros sintomas da fase de aura podem incluir alucinações auditivas ou olfativas, afasia, vertigem, formigamento ou dormência da face e extremidades, e hipersensibilidade ao toque.

FASE 3: DOR

A enxaqueca típica é unilateral, latejante, de moderada a severa e agravada pela atividade física.

A dor pode ser bilateral, no início, ou começar de um lado e se tornar generalizada. Geralmente alterna os lados de um ataque para o próximo.

O início geralmente é gradual.

A dor chega no ponto máximo e, então, diminui ou desaparece. Geralmente, dura entre 4 e 72 horas em adultos e 1 a 48 horas em crianças.

Frequência extremamente variável. Em alguns pacientes varia de vitalícia para várias vezes por semana; uma média de uma a três por mês.

A dor varia muito de intensidade.

Acompanhada de náuseas (quase 90% dos casos) e vômitos (um terço dos casos).

Hiperexcitabilidade sensorial manifestada por fotofobia (aversão à luz), fonofobia (aversão a sons), osmofobia (aversão a odores). Como consequência, o paciente procura um quarto escuro e silencioso.

Visão turva, congestão nasal, diarreia, poliúria, palidez ou sudorese.

Edema localizado no couro cabeludo ou face; sensibilidade do couro cabeludo. Proeminência de uma veia ou artéria na têmpora, ou rigidez e sensibilidade do pescoço.

Diminuição da capacidade de concentração e mau humor são comuns.

Tontura, ao invés de vertigem verdadeira, e sensação de fraqueza.

As extremidades tendem a ficarem frias e úmidas (Sánchez-del-Rio et al., 2004).

FASE 4: TÉRMINO OU PÓS-DROMO

O paciente pode sentir cansado, "esgotado", irritável, apático e pode ter dificuldade de concentração, sensibilidade do couro cabeludo ou alterações de humor.

Algumas pessoas se sentem extraordinariamente reanimadas ou eufóricas após um ataque, enquanto outras ficam com depressão e mal-estar.

Muitas vezes, alguns dos sintomas menores da fase de dor, podem continuar: tais como perda de apetite, fotofobia e tonturas (Cady, 2001; Charles, 2013; D'Amico & Tepper, 2008).

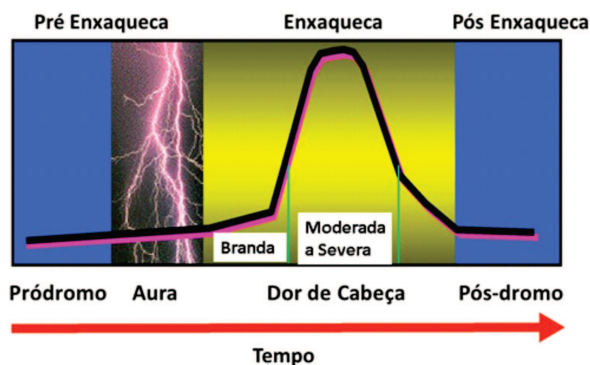



Figura 4.8 - Os estágios de um ataque de enxaqueca (Cady, 2001).

8.2.A.5 - PATOFISIOLOGIA

No presente momento, a teoria vascular está agora desacreditada

Depressão alastrante cortical - Em 1944, estudando eletrofisiologia no córtex de coelhos na Universidade de Harvard, o Professor Aristides Leão, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou um fenômeno de depressão da atividade elétrica que, quando

experimentalmente induzido, propagava-se pelo córtex em todas as direções, similar às ondas produzidas em uma poça serena por uma pedra nela atirada. Este fenômeno foi denominado “depressão alastrante” (DA), ou “spreading depression of Leão”. Como a velocidade de propagação da DA era semelhante à velocidade de propagação do fenômeno cortical que Lashley observara, Leão sugeriria, posteriormente, que a DA poderia estar relacionada à fisiopatologia da enxaqueca (Sánchez-del-Rio et al., 2004; Vincent, 1998).

Isso resulta na liberação de mediadores inflamatórios que levam à irritação das raízes dos nervos cranianos, mais particularmente do nervo trigêmeo.

Esta visão é apoiada por técnicas de neuroimagem que parecem mostrar que enxaqueca é primariamente uma doença do cérebro (neurológica).

Uma despolarização que se espalha (alteração elétrica) pode começar 24 horas antes do ataque, com o aparecimento da dor de cabeça, aproximadamente, ao mesmo tempo em que a maior área do cérebro está despolarizada.

Forame Oval Patente - Pesquisa científica, publicada em 2005, indica a presença do forame oval patente em 40%, 50% das pessoas com enxaqueca (entende-se por forame oval patente uma comunicação entre as câmaras cardíacas que permite a passagem do sangue de um átrio para o outro). Muitos pacientes que tiveram acidente vascular cerebral (AVC), aparentemente sem causa determinada, possuem essa ligação inter-atrial, também encontrada nos portadores da enxaqueca com aura. Existem estudos científicos sendo realizados com o objetivo de verificar se o fechamento desse orifício melhora o quadro clínico de enxaqueca (Bradley, 2007; Volman et al., 2013; Wilmshurst et al., 2005a,b).

Enxaqueca pode ser sintoma de hipotireoidismo. Na verdade, o hipotireoidismo pode ser um fator agravante para dor de cabeça primária e enxaqueca (Lisotto et al., 2013). A levotiroxina consegue regredir dor de cabeça em crianças com hipotireoidismo subclínico (Mirouliaei et al., 2012).

Figura 5.8 - a rede neuronal no cérebro.

8.2.A.6 - DIAGNÓSTICO DA ENXAQUECA

O diagnóstico depende do histórico do paciente.

Não há exames clínicos (análises clínicas) específicos ou marcadores clínicos para enxaqueca.

Diagnóstico positivo se a história dos ataques preenche os critérios da Sociedade Internacional de Enxaqueca/Cefaleia (International Headache Society) para enxaqueca.

Outras indicações incluem:

– Histórico familiar de enxaqueca;

– Idade de início (menos de 45 anos);

– Presença de aura;

– Associação com o ciclo menstrual.

Doença orgânica deve ser excluída para que o diagnóstico de enxaqueca seja emitido.

8.2.A.7 - TIPOS DE ENXAQUECA

a) ENXAQUECA SEM AURA

É o tipo mais comum.

Os dois maiores tipos:

– Clássica — 10-15% com aura;

– Comum — 85% sem aura.

CARACTERÍSTICAS:

As características típicas da dor de cabeça são a localização unilateral, qualidade pulsátil, de intensidade moderada ou grave, agravamento pela atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia.

DIAGNÓSTICO:

Para diagnosticar a enxaqueca sem aura, deve ter havido pelo menos 5 ataques que, não são atribuíveis a uma outra causa, preenchendo os seguintes critérios:

1. Ataques de dor de cabeça com duração de 4 a 72 horas, quando não tratada;

2. Pelo menos duas das seguintes características:

– Localização unilateral;

– Qualidade pulsante;

– Intensidade da dor deve ser moderada ou grave;

– Agravamento da dor faz com que a pessoa evite atividade física rotineira.

3. Durante a dor de cabeça deve ter, pelo menos, um dos seguintes grupos de sintomas associados:

– Náuseas e/ou vômitos;

– Fotofobia (aversão à luz) e fonofobia (aversão a sons e barulhos).

Onde estes critérios não forem totalmente preenchidos, o problema pode ser classificado como “provável enxaqueca sem aura”, mas outros diagnósticos como “dor de cabeça do tipo tensional episódica” deve também ser excluído.

ATENÇÃO FARMACÊUTICA

É interessante pedir ao paciente para anotar as características da dor em um formulário como o da American Headache Society (Sociedade Americana de Enxaqueca) exemplificado a seguir, e retornar à farmácia e/ou drogaria após 10 ou 15 dias:

Formulário para atenção farmacêutica.

Mês: Nome:			
Dia	**Gravidade** 0 – sem dor de cabeça 1 – dor de cabeça branda, permitindo atividade normal 2 – dor de cabeça moderada e perturbadora, mas não impedindo atividade normal. 3 – dor de cabeça grave, atividade normal é impossível.	**Medidas de alívio** 1. gelo 2. Descanso na cama 3. Quarto escuro 4. medicação (nome e dosagem) 5. Técnicas de relaxamento 6. outro (especificar)	**Desencadeantes suspeitos** 1. menstruação 2. Refeições irregulares (às vezes não almoça) 3. Excesso de cafeína 4. Estresse 5. Sono alterado 6. Medicação que esquece de tomar 7. Outro (especificar)
1			
2			
3			
4			

b) ENXAQUECA MENSTRUAL (tipo de enxaqueca sem aura):

DEFINIÇÃO:

Enxaqueca Menstrual Verdadeira - Ataques previsivelmente associados aos dias da menstruação (**crises que ocorrem apenas dois dias antes do inicio da menstruação e três dias depois do ciclo menstrual),** mas pode ocorrer em outros momentos.

CARACTERÍSTICAS:

Geralmente é uma enxaqueca sem aura; podendo ser de gravidade alta, mas normalmente não apresenta resistência ao tratamento.

IMPORTÂNCIA:

Tem o início previsível e, por isto, permite profilaxia com medicação anti-enxaqueca, por curto período de tempo.

FATORES DESENCADEANTES:

Hormônios, dieta, estímulo sensorial, estresse (Sullivan & Bushnell, 2010).

Pode ser tratada com relativo sucesso com N-acetilcisteína (200mg) 2 ou 3 vezes ao dia durante 3 dias ou durante os dias de menstruação.

c) ENXAQUECA COM AURA

É o segundo tipo mais comum

DIAGNÓSTICO:

Para diagnosticar a enxaqueca com aura, deve ter havido pelo menos dois ataques, que não são atribuíveis a outra causa ou doença, e que preencham os seguintes critérios:

1. Aura consistindo de, pelo menos, um dos seguintes sintomas, mas sem fraqueza muscular ou paralisia:

- Sintomas visuais totalmente reversíveis (por exemplo, luzes piscando, manchas, linhas, perda de visão);
- Sintomas sensoriais totalmente reversíveis (por exemplo, alfinetes e agulhas , dormência = parestesia como citado anteriormente);
- Disfasia totalmente reversível (distúrbios da fala).

2. Aura com, pelo menos, duas das seguintes características:

- Os sintomas visuais que afetam apenas um lado do campo de visão e/ou sintomas sensoriais que afetam apenas um lado do corpo;
- Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente ao longo de mais do que 5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorre uma após a outra ao longo de mais de 5 minutos;
- Cada sintoma dura 5-60 minutos.

Onde estes critérios não forem totalmente preenchidos, um diagnóstico de "provável enxaqueca com aura" pode ser considerado, embora outras causas neurológicas devem, também, ser excluídas.

Como descrito, anteriormente, se os critérios (citados anteriormente) não forem totalmente preenchidos para diagnóstico de enxaqueca (com ou sem aura), o farmacêutico deve, por obrigação, pedir ao paciente procurar um médico neurologista (possivelmente, especialista em cefaliatria) para diagnóstico mais preciso; pois a dor pode ter como origem algo mais grave como meningite, hemorragia ou tumor cerebral (Viticchi et al., 2013).

d) ENXAQUECA BASILAR

DEFINIÇÃO:

Enxaqueca Basilar é um tipo **raro** de enxaqueca com aura, que ocorre pelo estreitamento da artéria basilar (que fornece sangue para o tronco cerebral) que está localizada na parte de trás da cabeça. Este tipo de enxaqueca pode levar a um ataque isquêmico transitório, popularmente chamado de derrame. É um tipo de AVC (acidente vascular cerebral) em menor proporção, pois resulta na interrupção temporária de sangue para o tronco cerebral, e

não causa danos permanentes às funções do cérebro (Kaniecki, 2009).

e) ENXAQUECA HEMIPLÉGICA FAMILIAR

DEFINIÇÃO:

É um tipo raro de enxaqueca com aura, com um possível componente poligenético.

CARACTERÍSTICAS:

Ataques podem durar de 4 a 72 horas e são aparentemente causados por mutações de canais iónicos. Três tipos dos quais foram identificados até a presente data.

São aqueles pacientes, com um ou mais familiares em primeiro ou segundo grau, que têm enxaquecas relativamente típicas precedidas e/ou acompanhadas de fraqueza muscular reversível de um lado. Bem como dificuldades visuais, sensoriais ou de fala.

A forma não-familiar existe, e é chamada de "**enxaqueca hemiplégica esporádica**".

Muitas vezes, é difícil fazer o diagnóstico entre enxaqueca basilar e enxaqueca hemiplégica.

DIAGNÓSTICO:

Quando o diagnóstico diferencial é difícil, o sintoma decisório é, muitas vezes, a fraqueza motora ou paralisia unilateral que pode ocorrer na enxaqueca hemiplégica esporádica ou enxaqueca hemiplégica familiar. Enquanto enxaqueca basilar pode apresentar formigamento ou dormência (Pelzer et al., 2013; Russell & Ducros, 2011).

f) ENXAQUECA ABDOMINAL

DEFINIÇÃO:

É um distúrbio recorrente, de origem desconhecida, que ocorre, principalmente, nas crianças.

CARACTERÍSTICAS:

Caracteriza-se por episódios de dor abdominal central moderada a grave, com duração entre 1 a 72 horas. Há náuseas e vômitos geralmente associadas, mas a criança fica completamente bem entre os ataques.

DIAGNÓSTICO:

Para diagnosticar a enxaqueca abdominal, deve haver pelo menos 5 ataques, não atribuíveis a uma outra causa, cumprindo os seguintes critérios:

1. Ataques com duração de 1-72 horas, quando não tratada.

2 Dor deve ter todas as seguintes características:

– Localização da dor na linha média, ao redor do umbigo ou mal localizada;

– Qualidade "apenas dolorida' ou entorpecida;

– Intensidade moderada ou grave.

3. Durante um ataque, deve haver pelo menos dois dos seguintes:

– Perda de apetite;

– Náusea;

– Vómitos;

– Palidez (d'Onofrio et al., 2006; Woodruff et al., 2013; Worawattanakul et al., 1999).

ENXAQUECA ACEFÁLGICA

DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS:

É uma variante de enxaqueca com aura, apresentando náuseas, fotofobia, hemiparesia e outros sintomas da enxaqueca, mas nenhuma dor de cabeça. É, também, conhecida como enxaqueca amigranosa, enxaqueca ocular, enxaqueca óptica ou escotoma cintilante.

Sofredores são mais prováveis, do que a população em geral, de desenvolver enxaqueca clássica com dor de cabeça.

TRATAMENTO:

A prevenção e o tratamento são os mesmo para a enxaqueca clássica.

Devido à ausência de "dor de cabeça", o diagnóstico é significativamente adiado ou errado (Nadarajan et al., 2014; Shevell, 1996).

ENXAQUECA EM SALVAS

DEFINIÇÃO:

É um tipo de dor de cabeça que aparece frequentemente em pacientes, do sexo masculino, de meia idade (fumante) na região da órbita do olho (ver figura 1.8). A dor é excruciante, penetrante, contínua (não é latejante). O paciente sente como se seu olho estivesse lentamente sendo forçado a sair da órbita. A dor é tão intensa que o indivíduo relata que vai enlouquecer. Dura de 15 minutos a 3 horas, ocorrendo na mesma hora do relógio; vários episódios por dia. A localização é sempre do mesmo lado.

Figura 6.8 - paciente com enxaqueca.

CARACTERÍSTICAS:

Sintomas: lacrimejamento, congestão nasal, coriza, olhos vermelhos, pálpebras inchadas, sudorese.

Unilateral - 100% ;

Inquietação - 93% ;

Retro-orbitária - 92%, (no tempo - 70%);

Lacrimejamento - 91% ;

Congestão nasal / rinorreia - 75% ;

Ptose / inchaço da pálpebra - 74% ;

Fonofobia / fotofobia - 50% (Tfelt-Hansen & Jensen, 2012; Van Alboom et al., 2009).

DOR DE CABEÇA PROVOCADA POR RINOSSINUSITE OU ENXAQUECA? (Cady & Schreiber, 2002)

Para um diagnóstico preciso, é necessário sempre fazer perguntas certas ao paciente. E a primeira pergunta é:

"Quando começou o problema?"

"Onde exatamente é a dor?"

Resposta: "quando dois dentes foram extraídos. A partir daí, passei a ter dor ao lado do nariz e do olho esquerdo". Com esta resposta existe uma possibilidade grande do dentista, após a extração, não ter suturado o local e a dor de cabeça ser originária de uma rinossinusite odontogênica.

Até 50% dos pacientes com enxaqueca reportam que suas dores de cabeça são influenciadas pelo clima (Raskin, 1998). Aproximadamente 45% relatam sintomas de sinusite (Barbanti et al., 2001), incluindo:

- Lacrimejo;
- Congestão nasal;
- Rinorreia.

Além das perguntas anteriores, outras devem ser feitas para fazer um diagnóstico diferencial (ver capítulo de rinossinusite).

Dor de cabeça é um fator secundário no diagnóstico de rinossinusite, de acordo com a AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery).

Fatores principais:

Purulência na cavidade nasal em exame;

Pressão / congestão/ dor facial*;

Obstrução nasal / bloqueio / rinorreia;

Febre (rinossinusite aguda - apenas);

Hiposmia / anosmia.

Fatores Secundários:

Febre (crónica);

Mau hálito (halitose);

Dor de cabeça;

Fadiga;

Dor de dente;

Tosse.

Dor de ouvido / pressão / plenitude.

*Dor e pressão faciais por si só não constituem uma história sugestiva de rinossinusite, na ausência de outro sintoma nasal maior ou sinal (Lanza & Kennedy, 1997).

8.2.A.8 - TRATAMENTO

Lembrando que antes de qualquer receituário, o farmacêutico deve mostrar ao paciente a escala visual analógica (EVA) (figura 7.8) e anotar o nível da dor. Após alguns dias de tratamento, o farmacêutico deve pedir ao paciente para retornar à farmácia e/ou drogaria para uma reavaliação do tratamento, mostrando novamente ao paciente a escala visual analógica e verificando se houve melhora no nível da dor. Além disto, o farmacêutico deve verificar as anotações, feitas pelo paciente, no diário sobre as características da dor (formulário da American Headache Society, citado anteriormente neste capítulo). Desta forma, o profissional consegue avaliar e acompanhar de forma sistemática o tratamento do paciente. Esta é a uma atenção farmacêutica real. Se a dor persistir, o farmacêutico deve encaminhar o paciente para um médico neurologista (se possível, especialista em cefaliatria).

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) E AS DOENÇAS:

A dor de cabeça tensional, na escala visual analógica, é considerada branda e a enxaqueca é uma dor moderada.

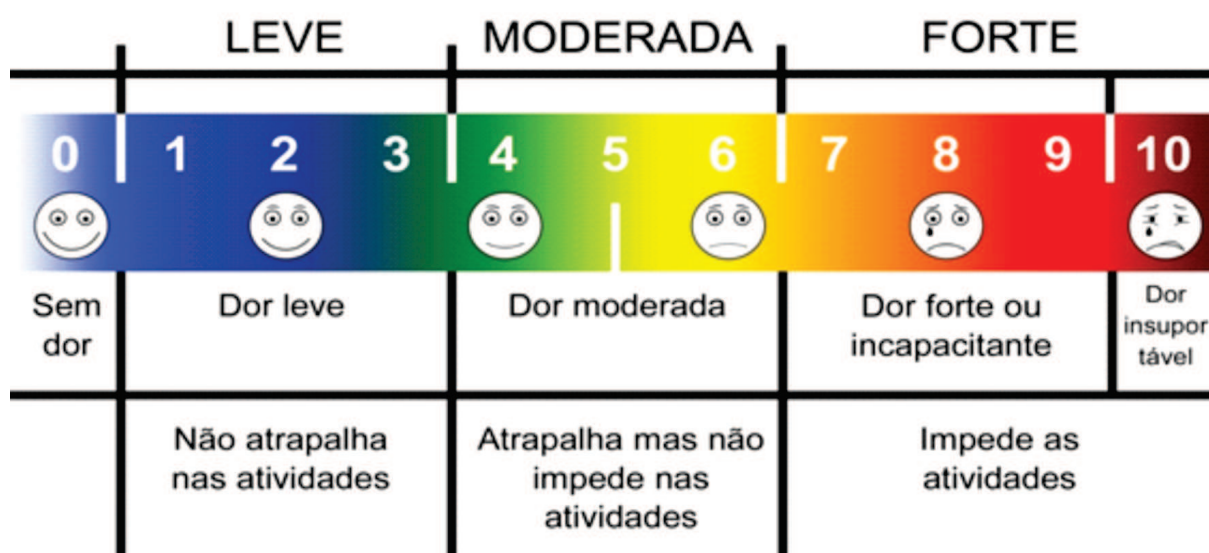



Figura 7.8 - Escala Visual Analógica ou Eva. Deve ser usada no acompanhamento do paciente com dor.

A ESCALA VISUAL ANALÓGICA e AS DOENÇAS (Alves et al., 2012)**:**

DOR BRANDA OU LEVE – 1 a 3:

- Exemplos:
- **Dor de cabeça tensional;**
- Dor no corpo provocada por gripe;
- Dor muscular por exercício físico.

DOR MODERADA – 4 a 6:

- Exemplos:
- Dor de dente comum;
- Cólica menstrual;
- Tendinite;
- **Enxaqueca.**

DOR SEVERA OU GRAVE – 7 a 10

- Exemplos:
- Dores neuropáticas causadas por Herpes-Zoster;
- Diabetes e neuralgia do trigêmio;
- Cólica renal;
- Pancreatite;
- Câncer**.**

O QUE O FARMACÊUTICO PODE RECEITAR

PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS SEM TARJA

VITAMINAS:

Uma fórmula contendo mistura de 3 vitaminas para abaixar o nível de HOMOCISTEÍNA: 2mg de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6, e 400 microgramas de vitamina B12 (Lea et al., 2009; Shaik et al., 2013) devem ser encapsuladas por farmacêutico treinado em manipulação. Posologia: 1 cápsula por dia. Provável mecanismo de ação: A elevação nos níveis de homocisteína resulta em uma série de distúrbios metabólicos e aumento do risco de doenças complexas, incluindo enxaqueca. Para diminuir os níveis de homocisteína é necessária a presença de vitaminas B6, B12 e ácido fólico (folato). Deficiências nessas vitaminas (que agem como cofactores de enzimas) resultam em hipometilação, desencadeando a crise de enxaqueca (Ji et al., 2013; Shaik et al., 2013).

Este é um dos mais efetivos tratamentos para enxaqueca, com baixo efeito adverso, e que pode ser usado de forma crônica para prevenção de novos ataques de enxaqueca. Pode ser usado, também, para prevenir risco de doença cerebrovascular (AVC) e cardiovascular (Ji et al., 2013; Martí-Carvajal et al., 2013).

MINERAIS:

A importância do magnésio, na patogênese da enxaqueca, está claramente estabelecida por um grande número de experimentos e estudos clínicos (Mauskop & Altura (1998). Magnésio também tem sido usado para profilaxia de enxaqueca (Peikert et al., 1996). Existe forte evidência que deficiência de magnésio prevalece nos pacientes com enxaqueca em relação aos pacientes saudáveis (Mauskop & Varughese, 2012). O magnésio mais barato e fácil de encontrar em farmácias e/ou drogarias é o Sal de Andrews® (usado para azia). A concentração do Sulfato de Magnésio no Sal de Andrews® é suficiente para ser usada para prevenir e regredir ataques de enxaqueca. Um conhecimento popular para enxaqueca é misturar Sal de Andrews® com Cibalena®. Funciona, pois a Cibalena® contém ácido acetil salicílico (200mg), paracetamol (150mg) e cafeína (50mg) e estudos científicos recentes sobre esta mesma fórmula, com concentrações um pouco diferentes, demonstraram sua eficácia contra enxaqueca (Diener et al., 2011).

Outro suplemento que contém magnésio é o Protexid®. Os pacientes relatam ter diminuído ou desaparecido os ataques após fazerem uso contínuo do produto.

Orientar o paciente a prestar atenção em sua dieta e procurar evitar alimentos ricos em histidina (precursor da histamina - Sjaastad & Sjaastad, 1977), como, por exemplo, queijo

chocolate ou vinho (Alpay et al., 2010). O adoçante aspartame pode desencadear ataque em alguns pacientes (Van den Eeden, 1994). Há casos de pessoas que têm enxaqueca pelo fato de comer arroz. O paciente deve ser orientado a prestar atenção qual alimento pode estar desencadeando as crises. Para isto é necessário anotar toda a alimentação em um diário.

OMEGA 3:

O uso de 1 a 4 gramas, por dia, de ômega 3 pode ser benéfico para reduzir a frequência das crises (Harel et al., 2002; Ramsden et al., 2011).

AINES (anti-inflamatórios não esteroidais):

O ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA AGUDA

Ácido acetil salicílico (Aspirina®), **900 mg ou 1.000 mg**, pode ser usada para enxaqueca aguda com certa eficácia (Lipton et al., 2005). Kirthi e colaboradores (2013) demonstraram que Aspirina® 1000mg é tão eficaz para enxaqueca aguda quanto **sumatriptana 50 mg ou 100 mg**. Adição de **metoclopramida 10 mg** (Plasil®) alivia náusea e vômito. A **sumatriptana 100 mg** demonstrou ter mais efeitos adversos do que Aspirina® (Kirthi et al., 2013).

Uma fórmula contendo **ácido acetil salicílico (250 mg), paracetamol (acetaminofeno) 250 mg e cafeína 65 mg**, por comprimido (ou cápsula), mostrou uma efetividade boa contra enxaqueca aguda. A combinação com um anti-emético como metoclopramida (Plasil®) 10 mg mostrou, também, eficiente. Esta fórmula não pode ser usada mais do que duas vezes por semana, especialmente se o paciente estiver usando vários medicamentos ou bebe muito café, chá ou refrigerante com cafeína. Este estudo foi feito em varios centros de pesquisa (multicêntrico) e randomizado (Goldstein et al., 2006).

Em um estudo recente, Diener e colaboradores (2011) usaram a mesma fórmula anterior, mas com concentrações um pouco diferentes: **ácido acetil salicílico (250 mg), paracetamol (200 mg) e cafeína (50 mg)** para enxaqueca branda a severa e tensional independente do diagnóstico da dor de cabeça. (Diener et al., 2011).

Outra fórmula similar foi estudada por De Souza Carvalho e colabaoradores (2012) para enxaqueca branda e moderada: **dipirona (600 mg)**, **isometepteno (60 mg)** e **cafeína (60 mg)**. Uma fórmula vendida no comércio do Brasil similar a esta é a Neosaldina® que contém exatamente metade destes valores. Para atingir a concentração usada pelos cientistas, é recomendado o uso de dois comprimidos. Esta fórmula não deve ser usada por pacientes sensíveis à cafeína, por diabéticos e mulheres amamentando. Antes de prescrever qualquer medicamento, consulte os artigos científicos citados neste capítulo e a bula dos medicamentos. O isometepteno provavelmente reduz a dilatação dos vasos sanguíneos cerebrais e, como consequência, ocorre a diminuição da dor (Taylor & Coutts, 1977; Valdivia et al., 2004). A presença de cafeína na fórmula provoca uma absorção mais rápida dos analgésicos nela presentes, permitindo uma dosagem menor destes e, consequentemente, diminuindo seus possíveis efeitos colaterais (Echeverri et al., 2010).

Ibuprofeno, dose diária de 250 mg, provou ser inferior à fórmula contendo Aspirina® (250 mg), paracetamol (acetaminofeno) 250 mg e cafeína 65 mg testada por Goldstein e colaboradores.(2006). Porém, o Ibuprofeno (7,5 mg/kg) provou ser mais eficaz no tratamento de enxaquecas, em crianças (6 a 12 anos), do que o paracetamol (Hämäläinen et al., 1997; Lewis et al., 2002). Este fármaco consegue diminuir o fluxo menstrual alto (hipermenorreia ou menorragia) induzida por DIU (Makarainen & Ylikorkala, 1986). O mesmo acontece com o uso do naproxeno (Pedron & Aznar 1983). Com o fluxo menor, ocorre perda menor de vitaminas e minerais na menstruação e, como consequência, as crises de enxaqueca tendem a diminuir.

Ibuprofeno (600 mg) + cafeína (200 mg) (Kellstein et al., 2000)

Naproxeno 500 mg a 1000 mg por dia (Johnson et al., 1985; Nestvold et al., 1985; Welch et al., 1985). A dose inicial de naproxeno sódico é de 825mg seguida por uma dose adicional de 550mg, se os sintomas são os mesmos ou melhorarem. Se os sintomas piorarem, é necessário uso de outros analgésicos como, por exemplo, paracetamol (1.000 mg) com metoclopramida (10 mg) (Johnson, 1985). Uma combinação de naproxeno (500 mg) e sumatriptana (50 mg) para enxaqueca aguda foi estudada por Smith e colaboradores (2005). Esta combinação mostrou-se bem tolerada e tinha benefícios clínicos melhores do que a monoterapia (Smith et al., 2005).

Ácido mefenâmico (Postan®, Pontin®). Este fármaco foi pesquisado para tratamento de enxaquecas há quase 50 anos (Hall, 1968). Similar ao ibuprofeno, ele também tem a capacidade de diminuir o fluxo menstrual alto (hipermenorreia ou menorragia) induzido por DIU**.** A concentração testada foi 500 mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias (Pedron et al., 1982).

Indometacina (indocid®) 50 mg a 150 mg (comprimidos ou cápsulas) por dia ou 50 mg (supositórios) (Dodick, 2004).

Nota: anti-inflamatórios não esteroidais não devem ser usados por pacientes que possuem problemas gástricos (úlcera, gastrite, refluxo gastroesofágico).

Quando usados sozinhos, prometazina (Fenergan®) 25 mg ou metamizol (=dipirona = Novalgina®, Magnopyrol®) 500 mg (20 gotas) a 1.000 mg (40 gotas) foram superiores ao placebo para controlar enxaqueca (Bigal et al., 2001; Kelley & Tepper, 2012; Krymchantowski et al., 2008; Ramacciotti et al., 2007).

Metoclopramida (Plasil®) nas concentrações 10 mg, 20 mg ou 40 mg combinada com difenidramina (Benadryl®, Difenidrin®, Benalet®) 25 mg é superior, em eficácia, aos triptanos e AINES para tratamento de enxaqueca (Kelley & Tepper, 2012). A administração rápida de metoclopramida (10 mg, 20 mg ou 40 mg) causa acatisia, um efeito colateral extrapiramidal caracterizado por inquietação e agitação (Seviour et al., 2000; Vinson, 2004), que pode ser tratada com anti-colinérgicos tais como difenidramina (25 mg) (Friedman et al., 2009; Friedman et al., 2011).

O QUE O MÉDICO PODE RECEITAR

PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS COM TARJA

DERIVADOS DO ERGOT

Ergotamina: supositório (2 mg) (Kangasniemi & Kaaja, 1992). A ergotamina tem que ser receitada de forma cuidadosa, pois pode induzir nefrite (Pakfetrat et al., 2013).

Ergotamina: comprimido (1 mg) (Ormigrein®). Além disto, contém outros compostos: cafeína 100 mg; paracetamol 220 mg; sulfato de hiosciamina 87,5 microgramas; sulfato de atropina 12,5 microgramas.

Diidroergotamina: comprimido (1 mg) (Cefalium®, Cefaliv®). Quando associada a um anti-emético (metoclopramida 10 mg) tem eficácia similar aos opioides ou fenotiazínicos (Colman et al., 2005). Isolada tem efeito inferior à sumatriptana (Sumax®) (Colman et al., 2005). Via parenteral parece ser tão efetiva ou inferior aos triptanos em relação ao controle da dor. Porém, é mais eficaz do que outros medicamentos usados no tratamento dos ataques (analgésicos). O spray nasal é menos efetivo do que os triptanos (Schürks, 2009).

O uso excessivo, dos derivados do ergot, causa má circulação e mais dor de cabeça. Não podem ser usados para enxaqueca tensional.

TRIPTANOS (agonistas do receptor da 5-hidroxi-triptamina)

Triptanos de ação curta (2 a 4 horas):

1) Sumatriptana (Sumax®)

Via oral: comprimidos 25 mg a 100 mg. Dose máxima permitida por dia: 300 mg (Sandrini et al., 2007).

Subcutânea: 6 mg. Dose máxima permitida por dia: 12 mg.

Spray nasal

2) Zolmitriptana (Zomig®)

Comprimidos 2,5 mg a 5 mg. Dose máxima permitida por dia: 10 mg (Sandrini et al., 2007);

Comprimidos de desintegração oral.

3) Rizatriptana (Maxalt®)

Comprimidos 5 mg a 10 mg. Dose máxima permitida por dia: 30 mg (Sandrini et al., 2007);

Comprimidos de desintegração oral.

4) Almotriptana

Comprimidos 6,25 mg a 12,5 mg. Dose máxima permitida por dia: 25 mg (Sandrini et al., 2007).

5) Eletriptana

Comprimidos 40 mg, 80 mg (Sandrini et al., 2007).

Triptanos de ação prolongada (4 a 26 horas):

6) Naratriptana (Naramig®)

Comprimidos de 2,5 mg. Dose máxima permitida por dia: 5 mg (Sandrini et al., 2007).

7) Frovatriptana

Comprimidos de 2,5 mg. Dose máxima permitida por dia: 7,5 mg (Kelman, 2008).

EFEITOS COLATERAIS DOS TRIPTANOS:

Pressão no peito e pescoço;

Tontura;

Calor, dormência, formigamento, sensação de aperto, rubor;

Náuseas e vômitos (Ng-Mak et al., 2008).

Além dos efeitos colaterais, os triptanos são caros e contém um pequeno suprimento (apenas dois comprimidos). O uso excessivo faz com que as dores de cabeça fiquem mais frequentes. Além disto, este tipo de medicamentos induz estenose (contração dos vasos sanguíneos).

A combinação de prometazina 25 mg (Fenergan®) e sumatriptana 50 mg (Sumax®) mostrou ser eficaz para enxaqueca (Asadollahi et al., 2014). A prometazina, neste caso, tem efeito anti-emético (além de anti-alérgico).

ALTERNATIVAS NÃO-ORAIS:

Sprays nasais;

Dihidroergotamina (Migranal®);

Sumatriptana (Imitrex®);

Zolmitriptana (Zomig®);

Sprays nasais são alternativas seguras, eficazes aos medicamentos orais.

Injeções

DihIdroergotamina (D.H.E. 45®);

Sumatriptano (Sumax®).

OUTROS MEDICAMENTOS PARA ENXAQUECA

Valproato de sódio 400 mg (medicamento controlado com retenção de receita médica) + ômega 3 (180 mg) por dia (Tajmirriahi et al., 2012)

Topiramato (antiepiléptico) (Linde et al., 2013)

Cetoprofeno - supositório (Profenid® 100 mg) é superior a ergotamina – (supositório - 2mg) (Kangasniemi & Kaaja, 1992)

Prometazina (25mg) com meperidina (75 mg) (intramuscular) (Scherl & Wilson, 1995).

OPIOIDES e OPIÁCEOS (somente receitado por médicos):

EXTRATO ALCÓOLICO DE *Papaver somniferum* (Elixir Paregórico®) é usado para tratamento profilático de enxaqueca em crianças. (Damen et al., 2006).

MORFINA: É usada em crianças com uma dose inicial de 0,28 mg/kg/dia, via oral, dividida em doses a cada 3 horas. Cerca de 50% da dose é administrada em caso de retorno da dor. Após 4 dias de uso, é necessário o uso de loperamida para que não ocorra síndrome de abstinência, devido à retirada imediata do medicamento (Siden & Collin, 2005).

Figura 8.8 - Flor da planta *Papever somniferum* de onde se extraem opiáceos (codeína, morfina, etc.).

Meperidina, tramadol, e nalbufina são usadas para enxaqueca, porém além de provocar dependência causam: tontura, sedação e náusea (Kelley & Tepper, 2012).

Importante: medicamentos opiáceos são controlados e, portanto, o farmacêutico não pode receita-los.

8.2.A.9 - ESTRATÉGIA PARA PROFILAXIA (prescrita por farmacêuticos ou médicos)

Os pacientes devem ser instruídos a tomar a medicação de forma correta;

Prescrever uma dose baixa, que deve ser aumentada lentamente;

Pedir para o paciente preencher o diário para dor de cabeça (comentado anteriormente). Este diário deve ser acompanhado pelo farmacêutico;

Reduzir a dose, se a dor estiver bem controlada;

Evitar durante gravidez.

8.2.A.9.1 - MEDICAMENTOS PARA PREVENÇÃO DE ENXAQUECA:

NÍVEL A: A seguinte terapia é efetiva, e deve ser prescrita aos pacientes para prevenção de enxaqueca:

Butterbur (*Petasites hybridus* – figura 9.8) (Antilerg®): é útil para prevenir ataques de enxaqueca (Agosti et al., 2006; Grossmann & Schmidramsl, 2000; Lipton et al., 2004). É uma planta, com folhas medindo 40 por 80 centímetros, que cresce em regiões montanhosas da Europa. É cultivada na América do Norte, Europa e Ásia. A dose recomendada para crianças, acima de 12 anos, e adultos é de 1 cápsula (17 a 40 mg), via oral, duas vezes ao dia. Em casos mais severos, pode ser tomada de 3 a 4 vezes ao dia. Além disto, também é indicada para sintomas de rinite alérgica: espirros, coriza, obstrução e prurido nasal vermelhidão e prurido ocular, lacrimejamento e inflamação do palato e da garganta.

NÍVEL B: As seguintes terapias são, provavelmente, efetivas e devem ser consideradas para a prevenção da enxaqueca:

Matricária (*Tanacetum parthenium* – figura 10.8) (Tenliv®): 6,25 mg ou 18,75 mg, três vezes ao dia, foi efetiva para reduzir a frequência dos ataques de enxaqueca;

Vitaminas e Minerais: Vitamina B2 (riboflavina 25 mg a 400 mg) e minerais (magnésio 400 mg);

OUTROS AINEs: fenoprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno. O uso regular ou diário de AINEs para o tratamento das crises frequentes de enxaqueca pode agravar a dor de cabeça.

- **Naproxeno** 500 mg a 1000 mg por dia.

Figura 9.8 - Butterbur (*Petasites hybridus*).

Figura 10.8 - *Tanacetum parthenium*.

NÍVEL C: As seguintes terapias são, possivelmente, efetivas e podem ser consideradas para prevenção de enxaqueca:

Coenzima Q10 (Co-Q10): Um estudo mostrou que Co-Q10 (100 mg, TID ou *ter in die* ou três vezes ao dia) foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da frequência de ataque, desde o início até quatro meses após o tratamento.

Ciproheptadina (Cobavital®, Apevitin®, Apeviton®): Um estudo científico mostrou que ciproheptadina (4 mg / dia), é tão eficaz quanto o propranolol (80 mg / dia), na redução da frequência e gravidade da enxaqueca.

AINEs: flurbiprofeno e ácido mefenâmico.

NÍVEL D: Resultados dos experimentos científicos são conflitantes. Por este motivo, não é recomendado como terapia para prevenção de enxaqueca:

Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, AAS®, Melhoral®): um estudo mostrou que o ácido acetilsalicílico é tão eficaz quanto o metoprolol para prevenção de enxaqueca.

Estes níveis foram estabelecidos e recomendados pelo Subcomitê da Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology) e da Sociedade Americana de Dor de Cabeça (American Headache Society) (Holland et al., 2012).

8.2.A.9.2 - FATORES DE PROTEÇÃO CONTRA ENXAQUECA:

Sono regular;

Refeições regulares;

Exercício físico regular;

Estilo de vida saudável.

8.2.B - DOR DE CABEÇA TENSIONAL

8.2.B.1 - CONCEITO

É uma condição caracterizada por dor branda a moderada e pressão descrita como ter uma “enorme chave inglesa apertando ao redor da cabeça”.

Até 88% das mulheres experimentam dor tensional durante seu período de vida.

Mulheres são duas vezes mais propensas a ter dor de cabeça tensional do que os homens.

8.2.B.2 - CATEGORIAS

Cefaléia do tipo tensional episódica infrequente

Ocorre menos de 1 dia por mês (menos de 12 dias por ano).

Cefaléia do tipo tensional episódica frequente

Ocorre por mais de 1 dia e menos de 15 dias por mês (mais de 12 dias e menos de 180 dias por ano).

Cefaléia do tipo tensional crônica

Ocorre por mais 15 dias por mês (180 ou mais dias por ano).

8.2.B.3 - EPIDEMIOLOGIA

Picos de prevalência: 40 a 49 anos em ambos os sexos;

Prevalência média de tempo de vida é de 46%;

Cefaléia do tipo tensional crônica afeta 3% da população geral;

Sexo feminino em relação de sexo masculino é de 4 : 5;

A prevalência aumenta com a escolaridade;

Pode ocorrer em crianças.

8.2.B.4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dor ligeira a moderada bilateral, com sensação de aperto ou pressão muscular. durando horas a dias. A dor não está associada a sintomas constitucionais ou neurológicos. Pacientes com cefaleia tensional crônica são mais propensos a procurar ajuda e, muitas vezes, têm um histórico de dor de cabeça do tipo tensional episódica infrequente, mas adiam a ida ao profissional de saúde até que a frequência da dor fique alta.

CAUSAS:

A origem é incerta e pode ser pela provável ativação de neurônios aferentes periféricos hiper-excitáveis dos músculos da cabeça e pescoço. A dor pode ser associada e agravada pela sensibilidade muscular e tensão psicológica. Também podem existir anormalidades no processamento da dor central e pode ocorrer, em certos pacientes, aumento generalizado da sensibilidade à dor.

Fatores genéticos também podem contribuir.

Estresse ou excesso de leitura podem ser fatores importantes.

Uma grande maioria tem origem na tensão dos músculos que circundam o pescoço.

Porque os músculos ao redor do pescoço ficam tensos?

Geralmente, por causa da postura dianteira da cabeça e mal alinhamento do pescoço.

A cabeça humana de um adulto pesa entre 4,5 kg e 5,5 kg e é alinhada diretamente sobre os ombros. Uma quantidade mínima de esforço muscular é requerida para manter a postura correta normal (figura 11.8). Porém, o esforço fica maior se a postura estiver incorreta (figura 12.8).

Dor de cabeça tensional e postura dianteira da cabeça

O que causa a postura dianteira da cabeça?

– Ergonomia pobre;

– Desequilíbrio muscular;

– Injúrias antigas não tratadas;

– Falta de atenção com a postura.

– Mal alinhamento da espinha (Isto é referido como *SUBLUXAÇÃO)*.

SUBLUXAÇÃO - É um mal alinhamento de uma vértebra com a vértebra inferior e superior, que causa interferência na transmissão de informação entre o cérebro e o resto do corpo.

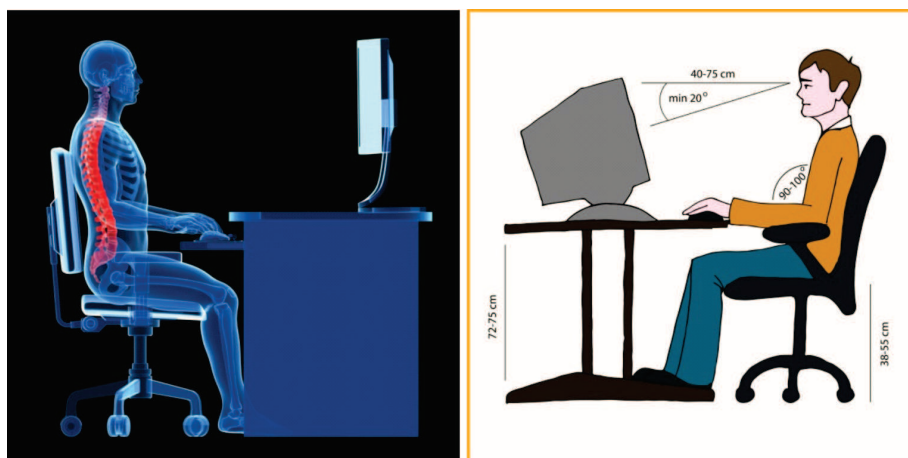



Figura 11.8 - Ergonomia correta.

Figura 12.8 - Ergonomia errada. Cada polegada de translação dianteira da cabeça, requer um trabalho aumentado por 10 da musculatura cervical para manter esta postura anormal ereta.

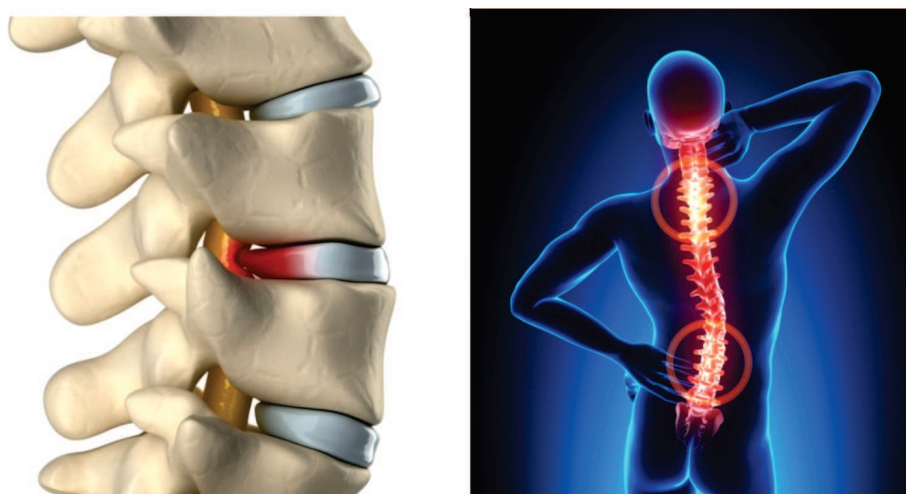



Figura 13.8 - O Plexo Braquial, uma vez comprimido por subluxações, causa dor e limitação de movimento. Além disto, pode provocar, também, adormecimento, formigamento dos braços, mãos e dedos e fraqueza muscular.

LUXAÇÃO - Deslocamento permanente das superfícies que compõem uma articulação (ou um órgão) e que, assim, perdem suas relações anatômicas normais. Pode originar-se de traumatismo, malformação (luxação congênita) ou de lesões outras, como artrites que incidam sobre articulação (luxação patológica ou espontânea).

O que causa subluxações?

Estresse, postura incorreta, quedas (tombos), acidentes, movimentos repetitivos, falta de exercício, posições sedentárias, trauma de nascimento.

Como podem ser corrigidas as subluxações?

- Exercícios;
- Terapias;
- Cuidado quiroprático;
- Massagem;
- Atenção postural (R.P.G.);
- Correção ergonômica;
- Reduzir o estresse.

O farmacêutico deve pedir ao paciente procurar um fisioterapeuta.

8.2.B.5 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOR DE CABEÇA TIPO TENSIONAL:

Apresentar, pelo menos, dez (10) episódios que preencham os critérios seguintes:

▫ Dor de cabeça com duração de 30 minutos a 7 dias;

▫ Ter, pelo menos, dois dos seguintes:

Localização bilateral;

Pressão / aperto (não pulsátil);

Intensidade leve ou moderada;

Não agravada pela atividade física, como caminhar ou subir escadas.

▫ Sem náuseas ou vómitos;

▫ Menos de 2 episódios de fotofobia ou fonofobia;

▫ Não atribuível a outro transtorno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

• Enxaqueca, na forma crônica, a dor é menos grave.

• Problemas no pescoço: sensibilidade muscular de cefaleia do tipo tensional pode envolver o pescoço.

• Uso excessivo de medicação para dor de cabeça: considerar em pacientes que tomam opioides ou combinação de analgésicos por uma média de 10 dias por mês. O uso excessivo destes medicamentos pode levar ao aparecimento de dor de cabeça.

Exames

Palpação manual dos músculos pericranianos (frontal, temporal, masseter, pterigóideo, esternomastoideo, esplênio e trapézio) deve ser feita rotineiramente. Musculatura muito rígida pode ser indício de cefaleia tipo tensional.

Na ocorrência de cefaleia intensa ou recorrente, náusea e/ou vômito, problemas visuais, recomenda-se a realização **de fundoscopia para a averiguação de papiledema**.

Neuroimagem deve ser requisitada, se:

▫ Houver um padrão atípico de dor de cabeça;

▫ Histórico de convulsões;

▫ Sinais ou sintomas neurológicos;

▫ Doença sintomática - síndrome da imunodeficiência adquirida, tumores ou neurofibromatose.

8.2.B.6 - TRATAMENTO

Dor de cabeça infrequente.

▫ O tratamento apresenta bons resultados com medicação sem receita (OTCs);

▫ Os pacientes podem precisar de tranquilidade, menos preocupação e estresse;

Se o paciente necessitar de medicamentos por mais de 2-3 dias por semana, então, o **tratamento médico** é indicado para evitar a má utilização de medicamentos para dor de cabeça.

Terapia aguda de ataques individuais

Analgesia simples:

Ácido acetilsalicílico (Aspirina®) 500 mg a 1000 mg, por dia.

Outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) citados no tratamento para enxaqueca.

Paracetamol é mais eficaz do que o placebo e menos eficaz do que os AINEs.

Combinação de fármacos contendo analgésicos simples e cafeína são úteis, tais como Cibalena® (ácido acetilsalicílico, paracetamol, cafeína) ou Coristina D® (ácido acetil salicílico, feniefrina, dexclorfeniramina e cafeína). Lembrando que o ácido acetil salicílico não deve ser usado em pacientes com problemas de coagulação sanguínea, gastrite, úlcera, refluxo gastroesofágico ou com suspeita de dengue.

Os opioides ou sedativos não devem ser utilizados, pois podem prejudicar o estado de alerta e causar uso excessivo, com consequente dependência.

Ou então, prescrever:

1 comprimido (2mg) de dexclorfeniramina (Polaramine®, Histamin®) e, após 20 minutos tomar 1 comprimido de Passalix® ou Passiflorine® ou Passiflora® (contém *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* e *Salix alba* (Krenn, 2002; Rogers et al., 2000; Shrivastava et al., 2006). Os dois comprimidos devem ser tomada à noite antes de dormir. No outro dia a musculatura vai estar relaxada e a dor de cabeça tensional estará branda. Usar não mais do que 2 ou 3 dias por semana. O extrato de *Salix alba* contém ácido salicílico e salicilatos e não deve ser usado por pacientes com problemas de coagulação sanguínea, gastrite, úlcera, refluxo gastroesofágico ou suspeita de dengue. Prestar atenção se os comprimidos são revestidos com o corante AMARELO DE TARTRAZINA que pode desencadear crises em pacientes asmáticos.

Mecanismo de ação: *Salix alba* contém salicilatos e ácido salicílico que tem efeito analgésico. A dexclorfeniramina é bloqueador do receptor H1 da histamina. A histamina está envolvida no aparecimento da enxaqueca.

A combinação de clorfeniramina (bloqueador do receptor H1 da histamina) e cimetidina (bloqueador do receptor H2 da histamina) foi usada para enxaqueca com relativo sucesso. Porém, estudos adicionais não foram realizados (Nanda et al., 1980).

Outros tratamentos incluem: massagens, yoga, acupuntura.

TRATAMENTO PREVENTIVO (SOMENTE PODE SER RECEITADO POR MÉDICOS):

Este tratamento deve ser usado quando as dores de cabeça são frequentes ou ataques agudos não respondem ao tratamento anterior.

Melhor evidência científica é para amitriptilina 75 mg a 150 mg, por dia. Ela ajuda a diminuir tanto dor quanto a sensibilidade muscular. Funciona melhor quando iniciada em doses baixas que são aumentadas semanalmente.

Mirtazipina 15 mg a 30 mg, por dia

Inúteis: Inibidores da recaptação de serotonina e toxina botulínica.

O tratamento preventivo deve ser usado quando o paciente não responde ao tratamento anterior e tem, pelo menos, duas (2) dores de cabeça por mês com risco da dor se tornar crônica (quando a frequência atinge uma vez por semana e a intensidade aumenta - usar escala visual analógica)

O benefício do tratamento preventivo é diminuído quando o pacientes faz uso excessivo e simultâneo do tratamento convencional. Retirada da medicação é recomendada antes de iniciar a terapia preventiva.

Importante: toda receita de inibidores de receptação de serotonina deve vir com a seguinte

advertência: "Evitar durante o tratamento: banana, ameixa, abacate, berinjela, noz, abacaxi, tomates, kiwi (são alimentos ricos em serotonina). com objetivo de evitar a Síndrome de Serotonina." Estes medicamentos são controlados. O farmacêutico não pode receita-los. Porém, se aparecer uma receita de medicamentos desta classe no balcão da farmácia e/ou drogaria, o farmacêutico tem a obrigação de advertir o paciente, por escrito, que ele não deve ingerir os alimentos acima durante o tratamento.

PROGNÓSTICO

45% dos adultos com cefaleia do tipo tensional frequente ou crônica vão entrar em remissão;

39% vão continuar com dores de cabeça frequentes;

16% vão continuar com dor de cabeça crônica.

8.2.B.7 - RESUMO GERAL:

Dor de cabeça tensional é muito comum na população, em geral, e este será o maior número de pacientes nas farmácias e drogarias.

Enxaqueca também são comuns, mas será menos comum a presença deste tipo de paciente em farmácias e drogarias. Estes serão mais comuns nos consultórios médicos pelo fato da enxaqueca ser um problema incapacitante e de maior gravidade.

Dor de cabeça por rinossinusite são menos comuns.

Sintomas de rinossinusite e dor de garganta são muito comuns na enxaqueca.

A maioria dos casos de "dor de cabeça por sinusite" recorrente é na verdade enxaqueca. (especialmente se houver histórico familiar de dor de cabeça crónica ou recorrente).

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. Dev Med Child Neurol. 2010; 52: 1088-97.

Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S. Effectiveness of *Petasites hybridus* preparations in the prophylaxis of migraine: a systematic review. Phytomedicine. 2006; 13: 743-6.

Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. Cephalalgia. 2010; 30: 829-37.

Alves AMB; Natour J; Assis MR; Feldman D. Avaliação de instrumentos de medida usados em pacientes com fibromialgia. Rev. Bras. Reumatol. 2012; 52: 496-506.

Asadollahi S, Heidari K, Vafaee R, Forouzanfar MM, Amini A, Shahrami A. Promethazine plus sumatriptan in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. Headache. 2014; 54: 94-108.

Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Cerbo R. Neurovascular symptoms during migraine attacks. Cephalalgia. 2001; 21: 295.

Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache—a placebo-controlled study. Cephalalgia. 2001; 21: 90-5.

Bradley KR. Migraine headaches and cerebrovascular accident secondary to patent foramen ovale. Aviat Space Environ Med. 2007; 78: 530-1.

Buzzi MG, Cologno D, Formisano R, Rossi P. Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance. Funct Neurol. 2005; 20: 179-83.

Cady RK. Early intervention in the treatment of migraine. Headache Quarterly. 2001; 12: 3-8.

Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. Neurology. 2002; 58: S10-4.

Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. Headache. 2013; 53: 413-9.

Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med. 2005; 45: 393-401.

Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. Asystematic review of pharmacological trials. Cephalagia 2006; 26: 497–505.

D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4: 1155-67.

De-Souza-Carvalho D, Barea LM, Kowacs PA, Fragoso YD. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. Expert Rev Neurother. 2012; 12: 159-67.

Diener HC, Peil H, Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia. 2011; 31: 1466-76.

Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004; 8: 19-26.

d'Onofrio F, Cologno D, Buzzi MG, Petretta V, Caltagirone C, Casucci G, Bussone G. Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report. Eur J Neurol. 2006; 13: 85-8.

Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galán A, Prieto A. Caffeine's Vascular Mechanisms of Action. Int J Vasc Med. 2010; 2010: 834060.

Friedman BW, Bender B, Davitt M, Solorzano C, Paternoster J, Esses D, Bijur P, Gallagher EJ. A randomized trial of diphenhydramine as prophylaxis against metoclopramide-induced akathisia in nauseated emergency department patients. Ann Emerg Med. 2009; 53: 379–85.

Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, Gallagher EJ. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. Ann Emerg Med. 2011; 57: 475-82.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache. 2006; 46: 444-53.

Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000; 38: 430-5.

Hall DW. Migraine. Mefenamic acid (ponstan) in the treatment of attacks. J R Coll Gen Pract. 1968; 15: 321–24.

Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology. 1997; 48: 103-7.

Harel Z, Gascon G, Riggs S, Vaz R, Brown W, Exil G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. J Adolesc Health. 2002; 31: 154-61.

Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012; 78: 1346-53.

Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. Cephalalgia. 1985; 5: 5-10.

Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, Qin J, Gao Y. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. Neurology. 2013; 81: 1298-307.

Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. J Intern Med. 1992; 231: 551-4.

Kaniecki RG. Basilar-type migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13: 217-20.

Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. Headache. 2012; 52: 467-82.

Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Cephalalgia. 2000; 20: 233-43.

Kelman L. Review of frovatriptan in the treatment of migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4: 49-54.

Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4: CD008041.

Krenn L. Passion Flower (Passiflora incarnata L.)—a reliable herbal sedative. Wien Med Wochenschr. 2002; 152: 404-6.

Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. Arq Neuropsiquiatr. 2008; 66: 216-20.

Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 117: S1–7.

Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. Pharmacogenet Genomics. 2009; 19: 422-8.

Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. Headache. 2002; 42: 780-6.

Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6: CD010610.

Lipton RB, Bigal ME. 2005. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache, 45: S3–S13.

Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology. 2004; 63: 2240-4.

Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. Headache 2005; 45: 283-92.

Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. J Headache Pain. 2013; 14: P138.

Makarainen L, Ylikorkala O. Ibuprofen prevents IUCD-induced increases in menstrual blood loss. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 93: 285–8.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD006612.

Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. J Neural Transm. 2012; 119: 575-9.

Mirouliaei M, Fallah R, Bashardoost N, Partovee M, Ordooei M. Efficacy of levothyroxine in migraine headaches in children with subclinical hypothyroidism. Iran J Child Neurol. 2012; 6: 23-6.

Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2014; 14: 23-31.

Nanda RN, Arthur GP, Johnson RH, Lambie DG. Cimetidine in the prophylaxis of migraine. Acta Neurol Scand. 1980; 62: 90-5.

Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. Cephalalgia. 1985; 5: 115-9.

Ng-Mak DS, Hu XH, Chen YT, Ma L. Acute migraine treatment with oral triptans and NSAIDs in a managed care population. Headache. 2008; 48: 1176-85.

Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, Giammarco R, Gladstone J, Leroux E, Pim H, Dickinson G, Christie SN. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. Cephalalgia. 2014 May 29. pii: 0333102414535997. [Epub ahead of print]

Pakfetrat M, Rasekhi A, Eftekhari F, Hashemi N, Roozbeh J, Torabineghad S, Malekmakan L. Ergotamine-induced acute tubulo-interstitial nephritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 24: 981-3.

Pedron N, Aznar R. Effect of naproxen on IUD-induced hypermenorrhea. Contracept Deliv Syst. 1983; 4: 39–42.

Pedron N, Lozano M, Aznar R. Treatment of hypermenorrhea with mefenamic acid in women using IUDs. Contracept Deliv Syst. 1982; 3: 135-9.

Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia. 1996; 16: 257-63.

Pelzer N, Stam AH, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. Curr Treat Options Neurol. 2013; 15: 13-27.

Pinder RM. Migraine - a suitable case for treatment? Neuropsychiatr Dis Treat. 2006; 2: 245-6.

Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18: CD004842.

Ramsden CE, Mann JD, Faurot KR, Lynch C, Imam ST, MacIntosh BA, Hibbeln JR, Loewke J, Smith S, Coble R, Suchindran C, Gaylord SA. Low omega-6 vs. low omega-6 plus high omega-3 dietary intervention for chronic daily headache: protocol for a randomized clinical trial. Trials. 2011; 12: 97.

Raskin NH. Headache. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998.

Rogers KL, Grice ID, Griffiths LR. Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments. Eur J Pharm Sci. 2000; 9: 355-63.

Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2011; 10: 457-70.

Sánchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. Curr Opin Neurol. 2004; 17: 289-93.

Sandrini G, Perrotta A, Arce Leal NL, Buscone S, Nappi G. Almotriptan in the treatment of migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007; 3: 799-809.

Scherl ER, Wilson JF. Comparison of dihydroergotamine with metoclopramide versus meperidine with promethazine in the treatment of acute migraine. Headache. 1995; 35: 256-9.

Schürks M. Dihydroergotamine: role in the treatment of migraine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009; 5: 1141-8.

Seviour C, Harrison D, Abu-Laban R. Incidence of Akathisia from Intravenous Metoclopramide for Migraine Headache (abstract). Academic Emergency Medicine. 2000; 7: 536b.

Shaik MM, Lin TH, Kamal MA, Gan SH. Do Folate, Vitamins B6 and B12 Play a Role in the Pathogenesis of Migraine? The Role of Pharmacoepigenomics. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]

Shevell MI. Acephalgic migraines of childhood. Pediatr Neurol.1996; 14: 211-5.

Shrivastava R, Pechadre JC, John GW. Tanacetum parthenium and Salix alba (Mig-RL) combination in migraine prophylaxis: a prospective, open-label study. Clin Drug Investig. 2006; 26: 287-96.

Siden HB, Collin K. Three patients and their drugs: A parallel case paper on paediatric opiate use and withdrawal. Paediatr Child Health. 2005; 10: 163-8.

Sjaastad O, Sjaastad OV. Urinary histamine excretion in migraine and cluster headache. Further observations. J Neurol. 197712; 216: 91-104.

Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache. 2005; 45: 983-91.

Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. Headache. 2013; 53: 427-36.

Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14: 376-84.

Tajmirriahi M, Sohelipour M, Basiri K, Shaygannejad V, Ghorbani A, Saadatnia M. The effects of sodium valproate with fish oil supplementation or alone in migraine prevention: A randomized single-blind clinical trial. Iran J Neurol. 2012; 11: 21-4.

Taylor WG, Coutts RT. Studies on isometheptene metabolism. Identification and stereochemistry of a major metabolite isolated from rat urine. Drug Metab Dispos. 1977; 5: 564-71.

Tfelt-Hansen PC, Jensen RH. Management of cluster headache. CNS Drugs. 2012; 26: 571-80.

Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, Crevits L, Vakaet A, Paemeleire K. Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. Acta Neurol Belg. 2009; 109: 10-7.

Van den Eeden SK, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, van Belle G, Daling JR, McKnight B. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. Neurology. 1994; 44: 1787-93.

Valdivia LF, Centurión D, Perusquía M, Arulmani U, Saxena PR, Villalón CM. Pharmacological analysis of the mechanisms involved in the tachycardic and vasopressor responses to the antimigraine agent, isometheptene, in pithed rats. Life Sci. 2004; 74: 3223-34.

Vincent MB. Fisiopatologia da enxaqueca. Arq Neuropsiquiatr. 1998; 56: 841-51

Vinson DR. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine. J Emerg Med. 2004; 26: 265–70.

Viticchi G, Bartolini M, Falsetti L, Dolcini J, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M. Diagnostic delay in migraine with aura. Neurol Sci. 2013; 34: S141-2.

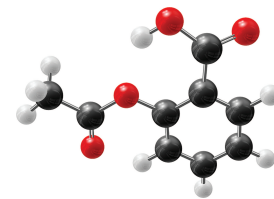
Volman M, Mojadidi MK, Gevorgyan R, Kaing A, Agrawal H, Tobis J. Incidence of patent foramen ovale and migraine headache in adults with congenital heart disease with no known cardiac shunts. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 81: 643-7.

Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. Neurology. 1985; 35: 1304-10.

Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. Heart 2005a; 91: 1173-5.

Wilmshurst P, Pearson M, Nightingale S. Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts. Clinical Science 2005b; 108: 365-7

Woodruff AE, Cieri NE, Abeles J, Seyse SJ. Abdominal migraine in adults: a review of pharmacotherapeutic options. Ann Pharmacother. 2013; 47: e27.

Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ulshen MH. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 28: 37-40.

CAPÍTULO

9

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL OU AVC

9.1 - CONCEITO

É a interrupção do fluxo de sangue para o cérebro quando ocorre bloqueio (em geral, por causa de um ateroma ou coágulo) no interior de um vaso sanguíneo, ou quando este é danificado ou rompido. Isso suprime o fornecimento de oxigênio e nutrientes, causando danos ao tecido cerebral. É também chamado de derrame cerebral ou acidente cerebrovascular. Rapidamente desenvolve sinais clínicos de perturbação focal ou global da função cerebral, com sintomas que duram 24 horas ou mais, podendo levar à morte, sem causa aparente que não a origem vascular (Accadia et al., 2002).

9.1.1 - DEFINIÇÃO DE AVC PELO CURSO DE TEMPO

Ataque Isquêmico Transitório: eventos isquêmicos ocorrendo por um período menor do que 24 horas, sem déficits neurológicos permanentes e aparentes (Sorensen & Ay, 2011).

AVC em evolução: déficits neurológicos progressivos ao longo do tempo, sugerindo uma ampliação da área de isquemia.

AVC completo: evento isquêmico com déficit neurológico persistente.

9.2 - EPIDEMIOLOGIA

Ocorrem 15 milhões de AVCs não fatais a cada ano no mundo;

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é a segunda principal causa de morte: cinco milhões a cada ano:

Principal causa de invalidez permanente: outros 5 milhões por ano;

Risco de AVC: idade e sexo-dependente;

Incidência: varia de acordo com a geografia;

388 a cada 100.000 habitantes na Rússia, 247 a cada 100.000 na China e 61 a cada 100.000 em Fruili, Itália;

É a terceira causa de morte nos EUA (700 mil americanos têm AVC por ano e 160 mil morrem);

Em 2008, acidente vascular cerebral e doença cardíaca foram responsáveis por quase um terço de todas as mortes nos Estados Unidos (30,4%), matando mais de três quartos de um milhão de pessoas naquele ano. Em 2010, AVC foi responsável por 1 em cada 19 mortes nos EUA (Centers for Disease Control and Prevention).

Em Taiwan (China): É a segunda principal causa de morte;

Incidência: A incidência média anual do primeiro AVC em Taiwan com idade acima de 36 anos é de 300 a cada 100.000 pessoas;

Prevalência em pessoas maiores de 36 anos é: 1.642 para cada 100.000 habitantes.

9.3 - PATOFISIOLOGIA

O cérebro representa 2% da massa do corpo humano, e 20% do débito cardíaco, ou seja, muito sangue é enviado ao cérebro. O sangue leva oxigênio e nutrientes. Quando ocorre um AVC, falta sangue para a área afetada e, como consequência, falta oxigênio (estado isquêmico). Se a volta da circulação sanguínea (perfusão) ocorre de forma inadequada, haverá morte do tecido e déficit funcional.

Lesão cerebral isquêmica: uma série de limiares de bloqueio - os "limiares isquêmicos".

Decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral - evento patológico chave.

9.3.1 - DOIS MAIORES TIPOS DE AVC:

Os dois maiores tipos são: isquêmico e hemorrágico.

9.3.1.1 - AVC ISQUÊMICO (83% DOS CASOS): quando ocorre a obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo (embólico) ou ateroma (trombótico).

O AVC é uma doença que ocorre nos pequenos vasos (Albers et al., 1988; Rosamond et al., 1999).

Qual é a causa do AVC isquêmico?

Embolia: o material intravascular (na maioria das vezes, um coágulo) de origem distante (cardíaca, aórtica, carótida, veia produnda), flui através do sistema arterial até obstruir o vaso (figura 1.9). O material é vermelho (rico em fibrina) ou branco (rico em plaqueta).

Aterotrombose: formação de ateroma na parede do vaso sanguíneo (figura 2.9) (Accadia et al., 2002).

Outras: dissecção arterial, arterite, etc...

9.3.1.2 - AVC HEMORRÁGICO (17% DOS CASOS): quando ocorre rompimento de um vaso sanguíneo.

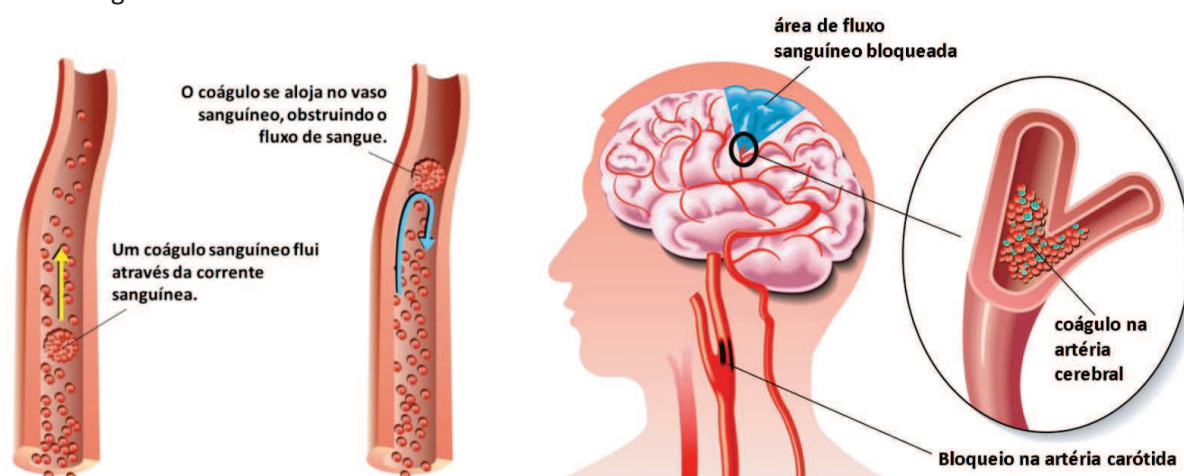



Figura 1.9 - No AVC embólico um coágulo é levado para o cérebro e, chegando aos vasos de pequeno calibre, interrompe a passagem de sangue, levando à falta de oxigênio (isquemia) na região irrigada.

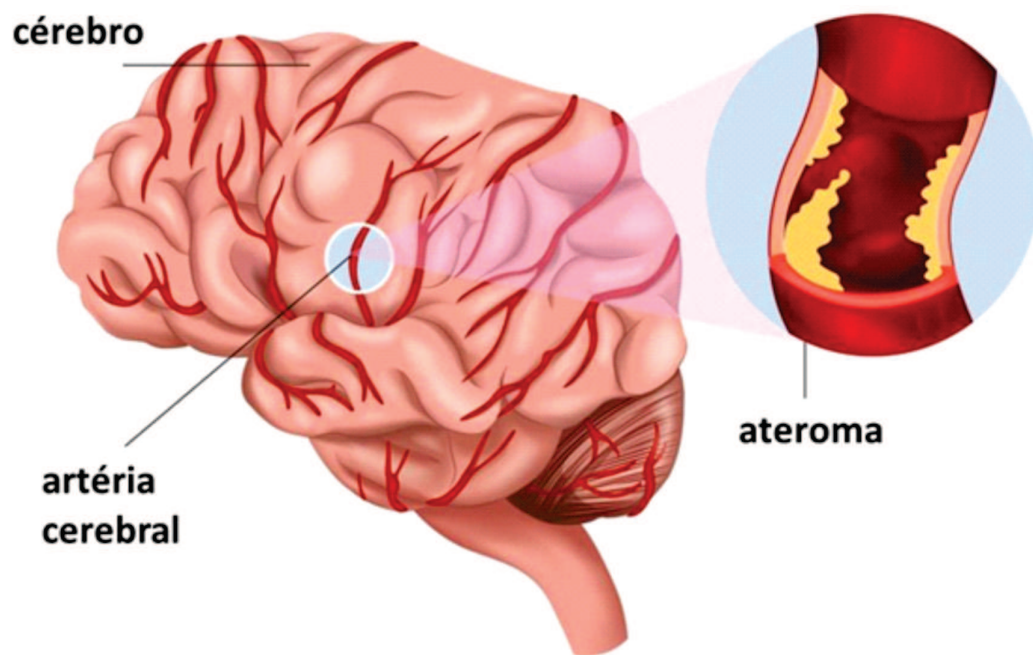



Figura 2.9 - No AVC trombótico ocorre a formação de ateroma na parede do vaso, levando à obstrução do fluxo sanguíneo e falta de oxigênio (isquemia) na área irrigada.

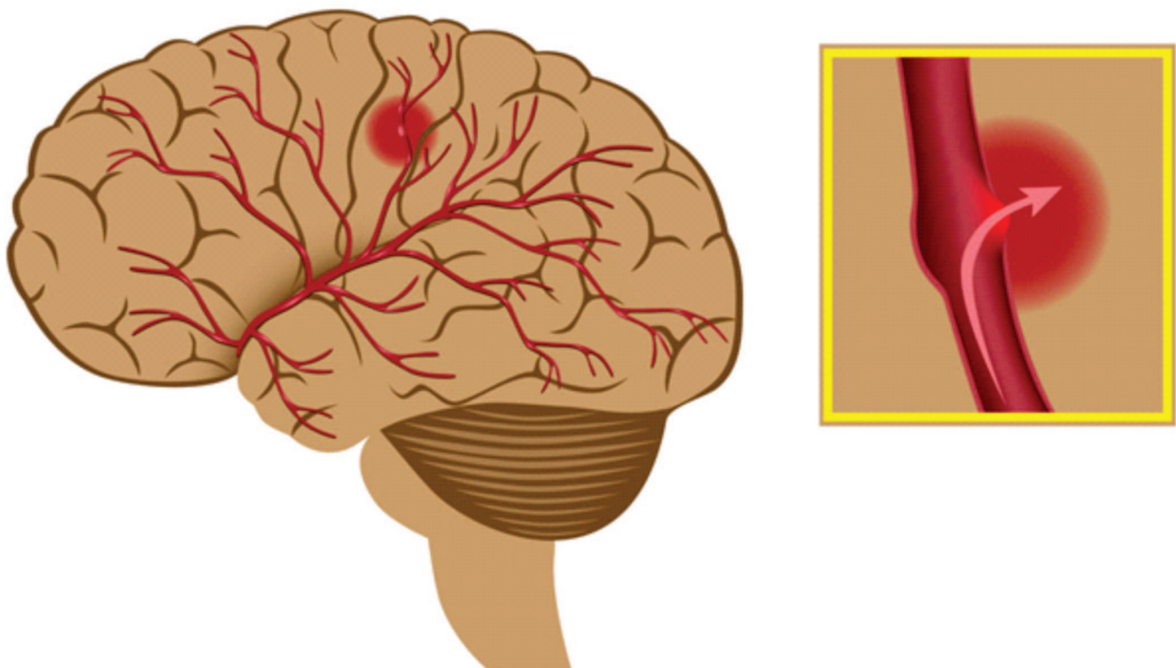



Figura 3.9 - No AVC hemorrágico ocorre rompi-mento de um vaso sanguíneo cerebral.

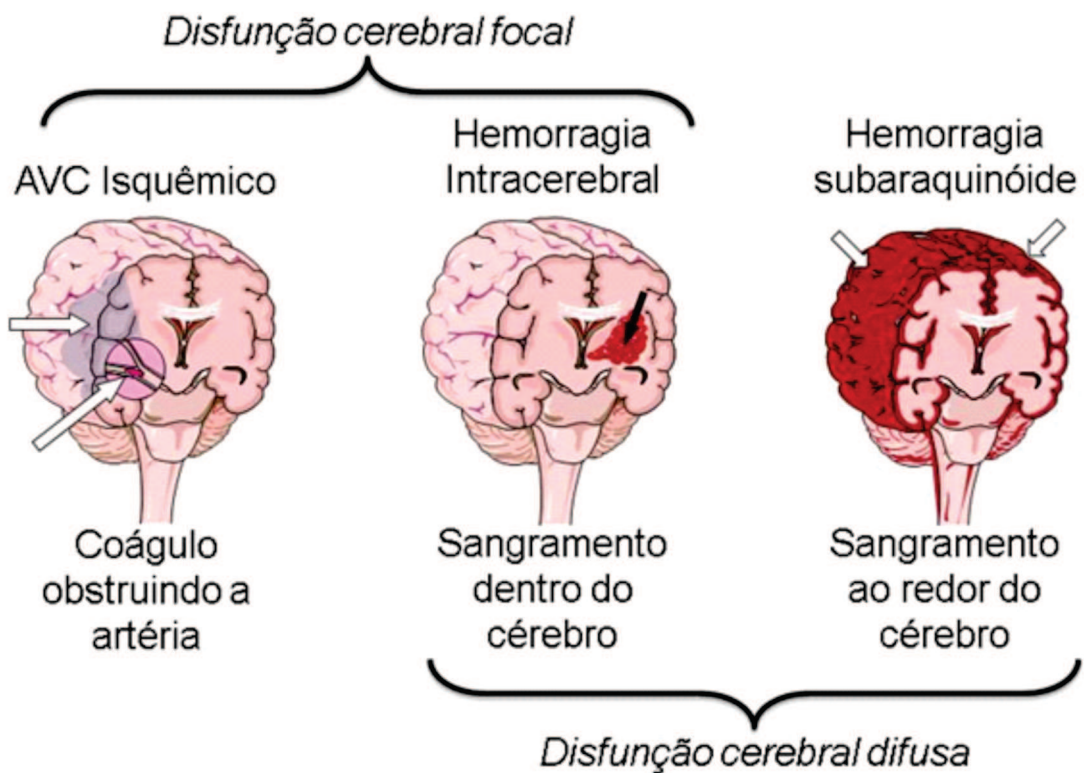



Figura 4.9 - Os tipos de AVC.

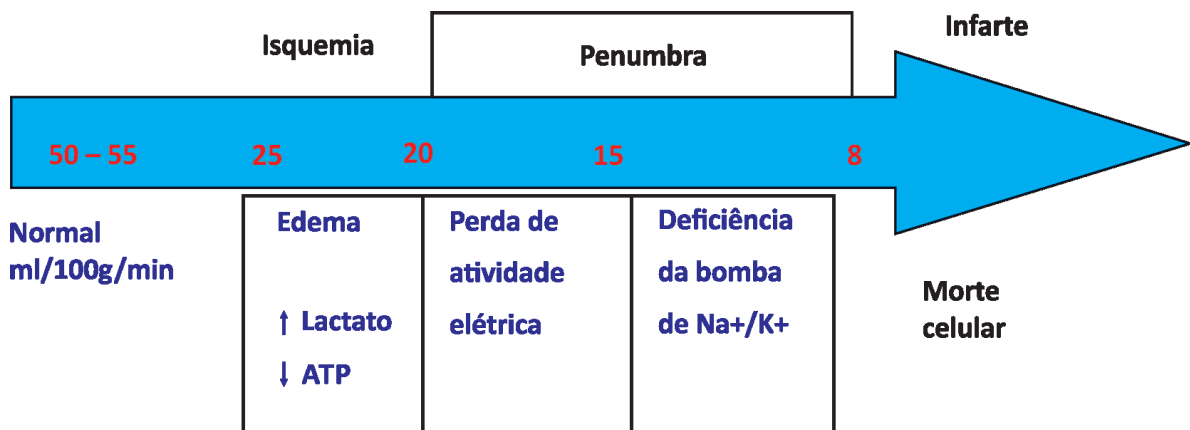



Figura 5.9 - Efeitos do fluxo sanguíneo cerebral reduzido: na ausência de oxigênio, as células cerebrais trabalham em anaerobiose para gerar ATP, aumentando o nível de ácido láctico (lactato), provocando queda no pH desta região (doença se manifesta com mais probabilidade em meio ácido). A falta de trabalho mitocondrial implica em níveis baixos de ATP.

9.3.1.2 - PATOFISIOLOGIA DA LESÃO CEREBRAL ISQUÊMICA

Isquemia focal

Gradiente de fluxo: redução do fluxo sanguíneo cerebral regional heterogêneo após isquemia focal. A região isquêmica é densamente cercada por áreas de menor gravidade.

Penumbra isquêmica: uma área de perfusão reduzida suficiente para causar déficits clínicos potencialmente reversíveis, mas insuficiente para causar a homeostase iônica interrompida (figura 6.9).

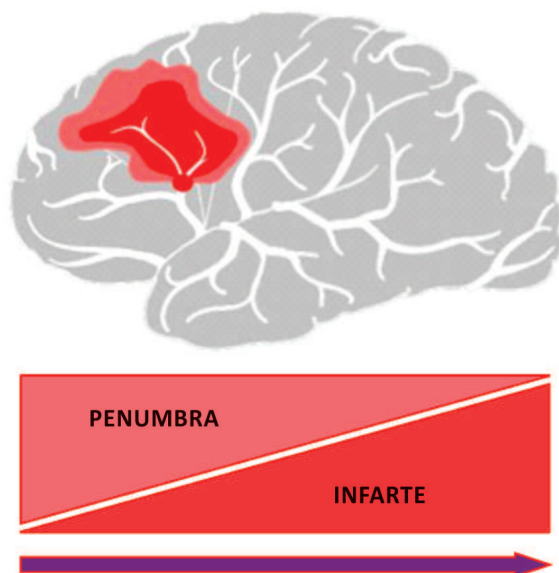



Figura 6.9 - patogênese do AVC isquêmico.

9.4 - FATORES DE RISCO

Importância: identificar aqueles pacientes com maior risco de acidente vascular cerebral, e estabelecer metas para terapias preventivas.

Tipos de terapias preventivas: modificável e não modificável.

9.4.1 - FATORES DE RISCO MODIFICÁVEL

Hipertensão;

Diabetes;

Dislipidemia;

Fibrilação atrial;

Outras condições cardíacas;

Fumaça de cigarro;

Estenose carotídea assintomática;

Doença falciforme;

Terapia hormonal pós-menopausa;

Dieta e nutrição;

Inatividade física;

Obesidade e distribuição de gordura corporal.

9.4.2 - SINAIS DE ADVERTÊNCIA DE AVC

• Fraqueza repentina ou dormência da face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo;

• Súbita confusão, dificuldade para falar ou de entendimento;

• Dificuldade súbita de ver em um ou ambos os olhos;

• Dificuldade súbita para caminhar, sentir tontura / vertigem, perder o equilíbrio ou coordenação;

• Dores de cabeça graves e repentinas sem causa conhecida (para acidente vascular cerebral hemorrágico).

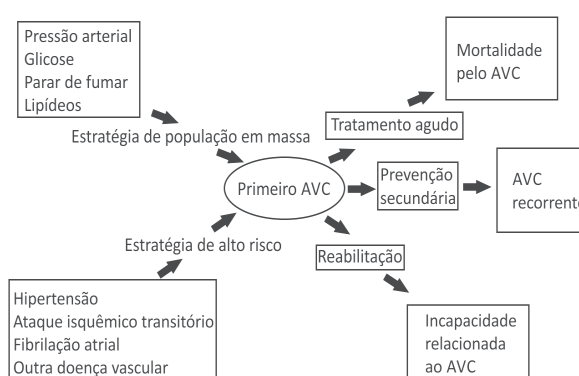



Figura 7.9 - Estratégias para prevenção de AVC e redução de incapacitação provocada por acidente cerebrovascular.

9.5 - PRESCRIÇÃO

9.5.1 - O QUE O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER?

■ Ácido acetilsalicílico (Aspirina Infantil®, AAS®, Melhoral Infantil®, etc.)

Estudos científicos recomendam uma dose diária de 160 mg (Dalen, 2006; Miner & Hoffhines, 2007).

Receitar baixa dose, para que os efeitos colaterais sejam os menores possíveis. Doses maiores do que 1200 mg/dia não são eficazes.

Aspirina tamponada pode ser menos eficaz.

■ Vitaminas do Complexo B - BENEROC® (vitamina do complexo B da Bayer) e o complexo B fabricado pela FURP (governo federal)

1 comprimido após o almoço e 1 após o jantar. Uso contínuo.

Vitamina B12 e folato são mediadores chave no metabolismo da homocisteína. Concentrações plasmáticos baixas de vitamina B12 e folato estão associadas com hiperhomocisteinémia e, como consequência, aterosclerose prematura e aumento do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Hankey and al., 2012; Malpass, 2012; Saposnik, 2011; 2012; Sánchez-Moreno, 2009; Younes-Mhenni et al., 2004)

Vitamina B6 em alta dose, como o pidolato de piridoxina (Metadoxil® 500mg) e vitamina B12 em alta dose com 5.000 microgramas (= 5 mg) ou 15.000 microgramas (15 mg) (Rubranova®) ou medicamentos que possuem a mistura de ambas como o **Citoneurin®** (vitaminas B6 - 100 mg, B12 - 5 mg e B1 - 100 mg) ou o **Alginac®** (vitaminas B1 - 50 mg, B6 - 50 mg e B12 - 1.000 microgramas = 1 mg e diclofenaco 50 mg).

■ Ácido fólico (5mg) (Folicil® ou Folacin®).

Prescrever: 1 comprimido por dia (após o almoço ou o jantar) durante 3 meses (de vitamina B6 e B12) e 1 comprimido de ácido fólico. Após 3 meses, a terapia deve ser interrompida por um mês. Após este período, o paciente volta a tomar 1 comprimido, por dia, durante 3 meses. E assim sucessivamente. (Hankey and al., 2012; Malpass, 2012; Saposnik, 2011; 2012; Sánchez-Moreno, 2009; Younes-Mhenni et al., 2004). Altas doses de vitamina B6 e B12 e ácido fólico são suficientes para reduzir ou mesmo remover ateromas existentes (Newman, 1999).

■ Fórmula de Hankey e colaboradores (2012):

2 mg de ácido fólico;

25 mg de vitamina B6;

500 (microgramas) de vitamina B12).

Esta fórmula foi usada em um teste randomizado com 8164 pacientes que tiveram AVC recente ou ataque isquêmico transitório.

Prescrever 1 cápsula por dia.

Nota: O ácido acetilsalicílico remove todo o benefício da vitamina B6 e B12. Deve ser receitado ou a ácido acetilsalicílico ou as vitaminas do complexo B. Nunca os dois juntos.

9.5.2 - O QUE O MÉDICO PODE RECEITAR?

AGENTES ANTI-PLAQUETÁRIOS:

■ Ticlopidina (250 mg), duas vezes por dia;

■ Clopidogrel (75 mg), por dia.

Em combinação com aspirina não é recomendado. Se o paciente faz uso de inibidores de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol e lansoprazol) diminui a eficácia.

■ Dipiridamol (200mg) / ácido acetilsalicílico 25mg, por dia, de liberação prolongada - duas vezes ao dia.

Dor de cabeça é um efeito colateral comum do dipiridamol (Persantine®);

Não é superior ao clopidogrel. E possui efeitos colaterais de sangramento.

■ Varfarina

Iniciar com uma dose de 5mg por dia;

Varfarina exerce o seu efeito anticoagulante ao interferir com a interconversão cíclica da vitamina K e seu epóxido. A carboxilação dos fatores de coagulação pela vitamina K é necessária para que estes fatores sejam biologicamente ativos (Nelsestuen & Zytkovicz, 1974). Portanto, quando a varfarina inibe este processo de carboxilação ocorre, no fígado, a síntese de coagulantes ineficazes (Whitlon et al., 1978);

A varfarina tem efeito colateral de provocar coagulopatia. Existem três formas de tratar coagulopatia provocada por Warfarin: a) interrupção do uso; b) usar vitamina K em baixa dose via oral de 1 a 2,5mg e c) alta dose oral de vitamina K (quando ocorre sangramentos (10mg de vitamina K) (Patriquin & Crowther, 2011). Reposição de vitamina K, por via oral, ou intravenosa, ajuda a reverter o efeito da varfarina, mas uma resposta eficaz pode ser adiada até 24 horas ou mais. Uso concomitante de vitamina K com concentrados de fator de coagulação são recomendados para acelerar a reversão da coagulopatia induzida por varfarina (Sahni & Weinberger, 2007).

A vitamina K é um agente pró-tombótico. Esta vitamina é lipossolúvel (solúvel em lipídeos, ou seja, é armazena no organismo) e deve ser dosada em pessoas que tiveram AVC ou enfarte do miocárdio.

9.5.3 - MODIFICAÇÃO DE HÁBITOS

Prescrever ao paciente:

■ **Parar de fumar (prescrição farmacêutica):**

➢ Nicotina - Adesivo ou goma de mascar: concorrente da bupropiona ou nortriptilina.

➢ Protexid®: prescrever 3 a 4 cápsulas por dia durante 3 meses.

■ **Parar de fumar (prescrição médica):**

➢ Bupropiona (Wellbutrin®, Zyban®): começar com 150 mg diárias por 3 dias. Então 150 mg, duas vezes ao dia, por 3 meses;

Obs.: Toda receita de antidepressivo deve ser acompanhada por uma receita de vitamina B6 - 25 mg.

➢ Nortriptilina (Pamelor®): começar 10-25 mg cada noite. Aumentar gradualmente para 75 mg cada noite.

➢ Vareniclina (Chanpix®): começar com 0,5 mg, diariamente, durante 3 dias. Aumentar gradualmente para 1 mg, duas vezes ao dia, durante 11 semanas.

■ **Estilo de vida**

➢ Evitar állcool;

➢ Dieta com baixa gordura saturada, baixo sódio e alta quantidade de potássio

Frutas, vegetais e legumes;

➢ Exercício – pelo menos 20 minutos de exercício aeróbico;

➢ Evitar obesidade (não ficar acima do peso.

■ **Medicamentos que devem ser evitados**

➢ Estrógeno (contraceptivo oral);

➢ Agentes simpatomiméticos (incluindo descongestionantes);

➢ AINES;

➢ IBPs – Inibidores de Bomba de Prótons: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol ou lansoprazol (principalmente se a pessoa toma Plavix® = clopidogrel).

■ **Descontinuar**

➢ Agentes simpatomiméticos (por exemplo descongestionantes);

➢ Estrógenos.

■ **Tratar:**

➢ Estenose da carótida;

➢ Apneia do sono;

➢ Doença falciforme.

PESSOAS FAMOSAS QUE TIVERAM AVC:

Charles Dickens (escritor);

Kirk Douglas (ator);

President Ford (EUA - 1974-1977);

Luther Vandross (cantor).

Nota do Editor/Autor: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Accadia M, Ascione L, Tartaglia PF, Guarini P, De Michele M, Muto C, Sacra C, Tuccillo B. Aortic atheroma. An unknown source of ischemic stroke. Minerva Cardioangiol. 2002; 50: 53-61.

Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*. *1998*; *114*: *683S–698S.*

Dalen JE Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? Am J Med. 2006; 119: 198-202.

Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, Navarro JC, Ranawaka UK, Uddin W, Ricci S, Gommans J, Schmidt R; VITATOPS trial study group. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11: 512-20.

Miner J, Hoffhines A. The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects, Tex Heart Inst J. 2007; 34: 179–186.

Malpass K Stroke: B vitamins show benefit in absence of antiplatelet therapy. Nat Rev Neurol. 2012; 8: 298.

Nelsestuen GL, Zytkovicz TH, Howard JB The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. J Biol Chem. 1974; 249: 6347-50.

Newman PE. Can reduced folic acid and vitamin B12 levels cause deficient DNA methylation producing mutations which initiate atherosclerosis? Med Hypotheses.1999; 53: 421-4.

Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. Expert Rev Hematol. 2011; 4: 657-65.

Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, Copper LS, Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke. 1999; 30: 736-43.

Sahni R and Weinberger J. Management of intracerebral hemorrhage. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3: 701–9.

Sánchez-Moreno C, Jiménez-Escrig A, Martín A. Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants. Nutr Res Rev. 2009; 22: 49-67.

Saposnik G. The role of vitamin B in stroke prevention: a journey from observational studies to clinical trials and critique of the VITAmins TO Prevent Stroke (VITATOPS). Stroke. 2011; 42: 838-42.

Saposnik G. Unmasking the benefits of B vitamins in stroke prevention. Lancet Neurol .2012; 11: 481-3.

Sorensen AG, Ay H. Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification. Neuroimaging Clin N Am. 2011; 21: 303-13.

Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978; 17: 1371-7.

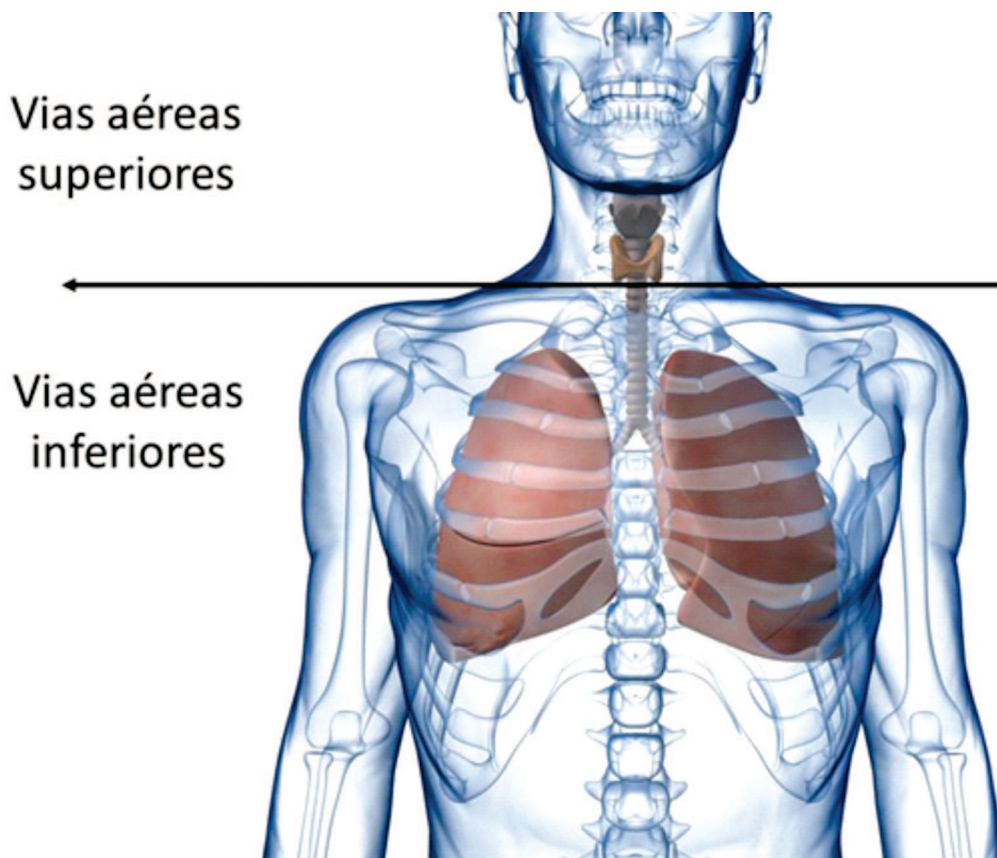
Younes-Mhenni S,Derex L Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Salzmann M, Trouillas P. Large-artery stroke in a young patient with Crohn's disease. Role of vitamin B6 deficiency-induced hyperhomocysteinemia. J Neurol Sci. 2004; 221: 113-5.

PARTE 1
DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

ANATOMIA DAS VIAS AÉREAS

Infecções das vias respiratórias são descritas de acordo com a as áreas envolvidas:

As vias aéreas superiores consistem da cavidade nasal (orifício da narina), faringe e laringe.

As vias aéreas inferiores consistem da traqueia, brônquios, bronquíolos e pulmões.

CAPÍTULO

10

RINOSSINUSITE

10.1 - CONCEITO

Rinossinusite é um termo mais preciso do que “SINUSITE” desde que, quase sempre, os sintomas de rinite são precedidos ou concomitantes. A rinite existe isoladamente, mas a sinusite sem rinite é de ocorrência rara.

A Associação Americana de Otorinolaringologia define a rinossinusite como uma inflamação do nariz e dos sinus (seios) da face. Isto está incluso as vias aéreas nasais (rinite). Numa definição mais ampla, rinossinusite é a inflamação da membrana mucosa do nariz e seios (sinus) paranasais.

10.2 - ANATOMIA DOS SEIOS PARANASAIS (SINUS)

Os seios da face (sinus) são um grupo de espaços contendo ar que circundam a cavidade nasal, sendo que cada seio tem o nome do osso no qual está localizado:

Figura 1.10 - Localização dos seios da face.

Maxilar (um seio localizado em cada bochecha);

E t m ó i d e (aproximada-mente 6-12 pequenos seios por lado, localizados entre os olhos);

Frontal (um seio por lado, localizado na testa);

Esfenóide (um seio por lado, localizado atrás do sinus etmóide, próximo do meio do crânio) (figura 1.10). Quando o paciente tem uma sinusite neste local, seu relato é de uma sensação de “dor atrás dos olhos” (dor retro-ocular).

Figura 2.10 - Os seios são divertículos (bolsas) pneumáticos da cavidade nasal primitiva. O revestimento da sua mucosa é similar ao da cavidade nasal, sendo que qualquer mudança patológica que afeta a mucosa nasal pode se espalhar para os seios paranasais*.

*Paranasal = formação próxima à fossa nasal

10.3 - DESENVOLVIMENTO DOS SEIOS (OU SINUS)

Os seios da face (ou sinus) são formados como um resultado de um processo onde elementos esqueléticos faciais sólidos são invadidos por mucosa respiratória e, subsequentemente, pneumatizados (enchidos de ar). Este processo começa no terceiro e quarto meses da vida fetal e o desenvolvimento toma lugar depois do nascimento.

O seio **frontal** raramente está presente no nascimento; não sendo visível até os 2 anos. Variam de tamanho estando, congenitamente, ausente em 5% dos casos.

Qual a importância prática disto? Significa que crianças com menos de 2 anos não podem ter rinite por causa da falta da presença dos seios, nesta época da vida. Rinite é quando ocorre inflamação do seio frontal (localizado na testa). Sinusite é a inflamação dos demais seios (maxilar, etmóide e esfenóide).;

O **esfenóide** raramente está presente no nascimento. Geralmente vistos por volta dos 4 anos de idade. Então, até os 4 anos de idade, será raro uma criança reclamar do sintoma de dor retro-ocular, provocado por inflamação do seio esfenoide;

O **etmóide** está presente no nascimento, chegando ao tamanho adulto por volta dos 12 anos de idade;

O **maxilar** está presente no nascimento.

10.4 - EPIDEMIOLOGIA

É um dos problemas médicos mais comuns. A cada ano afeta cerca de 30 milhões de Americanos (1 em cada 7 americanos) (Center for Disease Control and Prevention, 2011)

Não mais do que 2% destes casos são infecções por bactérias (Rosenfeld et al., 2007).

A Academia Americana de Otorrinolaringologia (AAO - The American Academy of Otolaryngology) relata um custo da ordem de US$3.4 bilhões por ano.

Está entre as 10 doenças que causam perda de produtividade na economia.

E corresponde de 18 a 22 milhões de visitas ao médico nos EUA, anualmente.

10.5 - CLASSIFICAÇÃO DA RINOSSINUSITE

10.5.1 – DE ACORDO COM O TIPO

a) Alérgica

b) Não-infecciosa, Não-alérgica

c) Infecciosa

10.5.2 – DE ACORDO COM O TEMPO DE DURAÇÃO DOS SINTOMAS

Rinossinusite Aguda – É uma condição inflamatória de um ou mais das cavidades para-

nasais que tem duração entre 10 dias e 4 semanas, com resolução total dos sintomas. É uma doença comum, tanto em crianças e adultos, e acontece com mais frequência no contexto de uma infecção viral, com ou sem uma superinfecção bacteriana (Wasserfallen et al., 2004).Pode variar de rinossinusite aguda viral (o resfriado comum) a rinossinusite bacteriana. Para rinossinusite aguda três sintomas são observados: rinorreia purulenta com obstrução nasal e/ou pressão-dor facial (Pearlman & Conley, 2008)(figura 3.10).

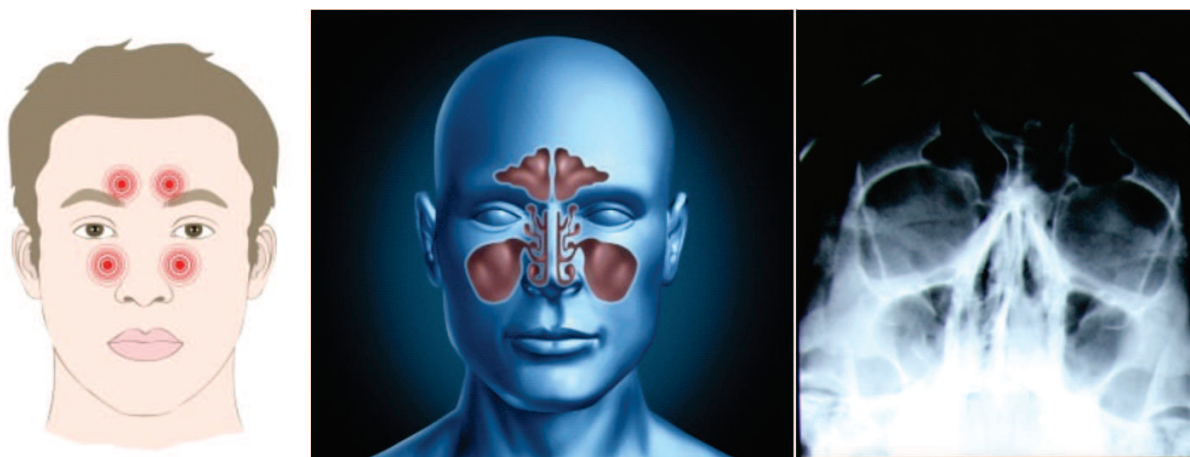



Figura 3.10 - Áreas onde ocorre dor no paciente com rinossinusite. Radiografía do crânio mostrando os seios paranasais.

Rinossinusite Aguda Recorrente – Quatro ou mais recorrências agudas da doença dentro do período de 12 meses. A resolução de sintomas, entre cada episódio, dura mais do que 2 meses. Na maioria dos casos, cada episódio dura no mínimo sete dias.

Rinossinusite Subaguda – persiste por mais de 4 semanas e pode durar até menos de 12 semanas, com resolução total dos sintomas. (doença subaguda é aquela que apresenta sintomas de baixa intensidade, mas que só se tornam mais fracos gradativamente).

Rinossinusite Crônica – É a infecção e inflamação que afeta o nariz e os sinus paranasais, cujo sintomas ou sinais persistem por 12 semanas ou mais (Cain and Lal, 2013; Pearlman & Conley, 2008).

Rinossinusite Fúngica Alérgica é uma forma de **rinossinusite crônica**, caracterizada por congestão nasal difusa, secreção nasal muito viscosa, e, muitas vezes, pólipos nasais. É uma reação alérgica à presença tópica de fungos, frequentemente *Aspergillus sp*, e não é causada por uma infecção invasiva.

10.6 - FISIOPATOLOGIA

Os sinus são normalmente estéreis, mas sua proximidade com a **flora nasofaríngea** permite que ocorra inoculação de bactérias e vírus, ocorrendo a rinite (sinus frontal) ou sinusite (seios maxilar, etmoide e esfenoide), ou então, a rinossinusite.

Doenças que obstruem a drenagem podem resultar em uma capacidade reduzida de funcionamento dos sinus paranasais. O sinus torna-se ocluído, levando à congestão da mucosa.

O sistema de transporte mucociliar torna-se enfraquecido, levando a uma estagnação das secreções e dano epitelial, seguido por uma tensão de oxigênio diminuída e, subsequente, **crescimento bacteriano.**

10.7 - ETIOLOGIA

10.7.1 - RINOSSINUSITE ALÉRGICA

A maioria dos casos de rinossinusite alérgica é provocada por ácaros (presentes em alimentos armazenados em silos ou em poeira de casa), fungos, pelos ou penas de animais e polen. É mediada por IgE, caracterizada por espirros, rinorreia (eliminação de matéria fluida pelo nariz), congestão nasal, prurido e, muitas vezes, conjuntivite e faringite com caráter sazonal ou perene (Lopes et al., 2013; Skoner, 2001).

Figura 4.10 - Ácaro observado através de microscopia eletrônica de varredura.

Figura 5.10 - Materiais felpudos (bichinhos de pelúcia) e porosos (colchões) podem abrigar ácaros no interior de suas fibras.

Perene (ácaros, esporos de mofo ou fungo, baratas, pelos ou penas de animais, alimentos, produtos químicos, fumaça de cigarro).

Sazonal (pólen das árvores, gramas e ervas em geral). Quando a rinite alérgica ocorre por alergia à pólen, ele é chamada de **febre do feno** ou **polenose** (Lopes et al., 2013; Skoner, 2001**).**

Figura 6.10 - Pólen de plantas podem provocar rinossinusite alérgica.

Ácaro (figuras 4.10 e 5.10) pode provocar: conjuntivite, faringite, laringite, desencadear crise de asma.

Fatores para predisposição

Histórico familiar - Histórico pessoal de **doença atópica** (aquela que é provocada por uma reação alérgica causada pela ativação de IgE), por exemplo, eczema (=dermatite), urticária e asma.

10.7.2 - RINOSSINUSITE INFECCIOSA

a) **Bacteriana**

Rinossinusite Aguda: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella sp, Streptococcus pyogenes*

Rinossinusite Crónica: Anaeróbicos (>50%) Bacteroides, Anaeróbicos Gram Positivo Cocci, Espécies de *Fusobacterium*.

Outras causas comuns: *Staphylococcus aureus, Hemophilus Influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Streptococcus* Beta hemolíticos*, Neisseria sp.*

b) **Viral** (10-15%)

Rinovírus (a causa mais comum da sinusite quando esta é de origem viral são os rinovírus), Influenza, Parainfluenza, Adenovirus.

c) **Fúngica** (paciente imunocomprometido)

Aspergillus, *Mucormycosis*.

10.8 - SINTOMAS:

10.8.1 - SINTOMAS DE RINOSSINUSITE ALÉRGICA

Paciente sensível a alérgenos específicos, por exemplo, poeira e ácaros.

Prurido[1], espirros, rinorreia[2] aquosa, asma coexistente ou eczema[3], sintomas sazonais, histórico familiar de alergias, anosmia[4].

10.8.2 - SINTOMAS DA RINOSSINUSITE INFECCIOSA

Em 1997, uma equipe de especialistas, nos EUA, definiu os sintomas de rinossinusite como:

Critério maior: dor ou pressão facial, obstrução nasal, hiposmia (diminuição da sensibilidade a odores), purulência no exame, febre.

Critério menor: dor de cabeça, fadiga, dor de dente, tosse (Pearlman & Conley, 2008).

Por que aparece a dor?

O ar preso dentro dos sinus bloqueados, junto com pus ou outras secreções podem causar **pressão na parede dos sinus** e, como consequência, causar a intensa dor de um ataque de rinossinusite (figura 2.10).

Rinorreia purulenta (nariz escorrendo – catarro com pus) com obstrução nasal (Pearlman & Conley, 2008), espirro, coceira nasal. Pelo menos dois ou três dos sintomas persistindo por mais de 24 horas.

10.8.3 - SINTOMAS E SINAIS DA RINOSSINUSITE CRÔNICA

10.8.3.1 - SINTOMAS

Geralmente pouca ou nenhuma dor;

Obstrução nasal;

Rinorreia purulenta;

Cacosmia (Desordem que leva o indivíduo a apreciar cheiros desagradáveis).

10.8.3.2 - SINAIS

Mucosa nasal congestionada;

Raio X mostra nível fluído ou opacidade.

10.9 - DIAGNÓSTICO

O primeiro passo é descobrir a ORIGEM do problema com perguntas e exames.

10.9.1 - DIAGNÓSTICO DE RINOSSINUSITE ALÉRGICA

PERGUNTAS AO PACIENTE:

1) Sente dor de cabeça? (alguns pacientes que têm rinite alérgica costumam apresentar uma queixa habitual de dor de cabeça) Onde é a dor? Na testa? Ao lado do nariz? Dor atrás dos olhos? (ver figura 3.10).

---

[1]Prurido = coceira do nariz, olhos, palato, orelhas.

[2]Rinorreia = eliminação de matéria fluida pelo nariz.

[3]Eczema = condição inflamatória da pele, particularmente com formação de vesículas confluentes, exsudatos e crostas, causando prurido, podendo ser provocada por diferentes causas.

[4]Anosmia = enfraquecimento ou perda do olfato.

2) Quando começaram os sintomas?

3) Como é o seu quarto de dormir? Recebe pouca luz solar? Ambiente é úmido? Tem materiais felpudos ou esponjosos pelo quarto: colchão velho? Tapete ou carpete velho (carpete tem que ser trocado a cada 3 anos e limpo toda semana ou todos os dias), almofadas? Bichos de pelúcia? (ver figura 5.10)

4) Você fuma? Há fumantes na casa?

5) Residência fica fechada o dia inteiro?

Se o paciente disser que o quarto é úmido e pouco iluminado pelo sol; ou a casa ou apartamento onde reside permanece fechado o dia inteiro, é sinal de uma rinite alérgica (se a dor for só na testa), sinusite alérgica (se for ao lado do nariz) ou rinossinusite alérgica (se a dor for sentida na testa, ao lado do nariz e atrás dos olhos) (figura 3.10).

6) Endoscopia nasal e testes de alergia, realizados pelos médicos, devem também ser considerados (Pearlman & Conley, 2008).

EXAME:

1) Medir temperatura e verificar se o paciente tem febre;

2) Abaixar a língua do paciente, com o auxílio de um abaixador de língua e ver se há catarro escorrendo no fundo da garganta (figura 7.10) (Pearlman & Conley, 2008).

Diagnóstico baseado nos sintomas funciona na maioria dos casos de rinossinusite. Neste caso, o raio X não é uma opção de diagnóstico. Na maioria dos casos, o diagnóstico para rinossinusite é apenas clínico (Cain & Lal, 2013). O diagnóstico usando radiografias é indicado em casos de rinossinusite aguda em que os sintomas persistem apesar de tratamento adequado (Masood et al., 2007).

Se o paciente relata que o quarto de dormir é bem ensolarado, não tem materiais esponjosos ou felpudos, a casa é limpa e testes de alergia foram negativos, o clínico deve descartar a possibilidade de rinite alérgica e suspeitar de rinossinusite não alérgica (rinite idiopática, rinite vasomotora, rinite gustativa, rinite de gravidez, rinite atrófica, *síndrome* de *rinite não-alérgica* com *eosinofilia nasal*). Seguir para o segundo passo fazendo as seguintes perguntas e exames:

10.9.2 - DIAGNÓSTICO DE RINOSSINUSITE INFECCIOSA

PERGUNTAS AO PACIENTE:

1) Você tem tosse à noite?

2) Dor de cabeça?

3) Pressão facial?

4) Nariz congestionado?

5) Quando começou o problema?

6) Fadiga?

7) Diminuição da sensibilidade a odores (hiposmia)?

8) Dor de dente (canal)? Extração recente de dente?

EXAME:

1) Medir temperatura e verificar se o paciente tem febre;

2) Abaixar a língua do paciente, com o auxílio de um cataglosso ou glossocátoco (comumente chamado de abaixador de língua) e ver se há catarro escorrendo atrás da úvula (gotejamento pós-nasal) (figura 7.10) (Pearlman & Conley, 2008).

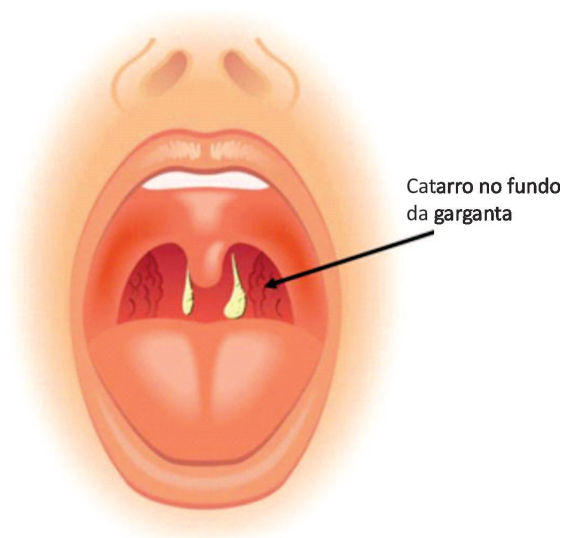



Figura 7.10 - Gotejamento pós-nasal. Ocorre quando muco excessivo se acumula no fundo do nariz e da garganta. Gotejamento não é uma doença, mas sintoma de uma que causa produção excessiva de muco (por exemplo, rinossinusite). Pode levar ao aparecimento de tosse.

10.9.3 - AVALIAÇÃO DO NÍVEL DA DOR

Para avaliar o nível de dor, mostrar a escala EVA (escala visual analógica), vista no capítulo 3 (figura 4.3). Anotar o nível da dor (de 0 a 10) antes de iniciar o tratamento. Quando o paciente voltar para uma reavaliação, mostrar novamente a escala e verificar se o nível de dor desapareceu, diminuiu ou permaneceu estável. Se a dor permanecer estável, encaminhar imediatamente o paciente para um médico otorrinolaringologista para exames, receituário de antibióticos ou mesmo cirurgia.

Para rinossinusite viral, não é recomendado diagnóstico por imagem (raio-X e tomografia) e o tratamento é sintomático (Pearlman & Conley, 2008).

Se existe complicação por uma infecção, o diagnóstico por imagem (raios-X e tomografia) deve ser considerado (Pearlman & Conley, 2008).

O diagnóstico por raio-X não é muito recomendado, pois se o paciente estiver com gripe, possivelmente, vai estar com os seios da face cheios e ocorrer um falso positivo. Radiografia também não é feita em crianças menores de 3 anos, por que nem todos os seios da face estão desenvolvidos e a taxa de falsos positivos é alta (Masood et al., 2007). Mesmo para adultos, a taxa de falso-positivos e falso-negativos usando radiografias para diagnóstico de sinusite e rinossinusite é alta (Iiuma et al., 1994; Jonas et al., 1976). As radiografias são indicadas em casos de rinossinusite aguda em que os sintomas persistem apesar de tratamento adequado (Masood et al., 2007).

Tomografia computadorizada é o padrão ouro para diagnóstico de rinossinusite crônica, porém este tipo de exame é muito caro (Pearlman & Conley, 2008) e suas limitações incluem uma elevada frequência de varreduras anormais em pessoas assintomáticas e o fato de que não pode ser usada para distinguir rinossinusite viral de uma não viral. Ela tem uma alta sensibilidade, mas uma baixa especificidade para diagnosticar rinossinusite aguda (McAlister et al., 1989). Quarenta por cento dos pacientes assintomáticos e 87% dos pacientes com resfriados adquiridos na comunidade têm alterações dos seios que aparecem na tomografia (Low et al., 1997).

McAlister e colegas (1989) compararam radiografias e tomografias dos mesmos pacientes com sintomas que apontavam para sinusite ou rinossinusite e descobriram que os diagnósticos de raio-X nem sempre estavam correlacionados com os de tomografia. A conclusão foi que rinossinusite em lactentes e crianças é, na maioria dos casos, subdiagnosticada ou excessivamente diagnosticada, com base em conclusões sobre radiografias simples dos seios da face (Garcia et al., 1994; McAlister et al., 1989).

10.9.4 - ATENÇÃO FARMACÊUTICA

ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE COM RINOSSINUSITE

Peça para o paciente com rinossinusite preencher o formulário abaixo. Ele deverá retornar à farmácia e/ou drogaria para reavaliação.

ID: ___________ TESTE SINO- NASAL (SNOT -20)
DATA : _________

Abaixo você encontrará uma lista de sintomas e consequências sociais/emocionais de sua rinossinusite. Nós gostaríamos de saber mais sobre esses problemas e de receber sua resposta às perguntas abaixo. Não há respostas certas ou erradas, e só você pode nos fornecer esta informação. Por favor, classifique os seus problemas como têm sido ao longo das últimas duas semanas. Obrigado por sua participação. Não hesite, se necessário, em pedir ajuda.

Considerando a gravidade do problema, quando você o experimenta, e com que frequência isto acontece; por favor, responda cada pergunta abaixo com uma resposta de zero (nenhum problema) a cinco pontos (problema grave).

( ) Sem problema (nenhum ponto)

( ) Problema muito brando (1 ponto)

( ) Problema leve ou brando (2 pontos)

( ) Problema moderado (3 pontos)

( ) Problema grave (4 pontos)

( ) Problema grave demais (5 pontos)

A cada uma das perguntas abaixo, atribua pontos de acordo com a escala acima.

1) Precisa assoar o nariz?

2) Espirros?

3) Nariz Escorrendo?

4) Tosse?

5) Gotejamento pós-nasal (catarro no fundo da garganta)?

6) Corrimento nasal grosso (catarro grosso)?

7) Ouvido parece estar “cheio”?

8) Tontura?

9) Dor de ouvido?

10) Dor / pressão facial?

11) Dificuldade para pegar no sono?

12) Acorda durante a noite?

13) Falta de uma boa noite de sono?

14) Levanta-se cansado(a) pela manhã?

15) Fadiga?

16) Produtividade reduzida no trabalho ou em casa?

17) Concentração reduzida para ler ou estudar ou ouvir as pessoas?

18) Frustrado(a) / inquieto(a) / irritável (se irrita muito fácil; não tem paciência)?

19) Tristeza?

20) Distraído(a)/embaraçado(a)/ atrapalhado(a) para executar tarefas diárias?

Este questionário foi validado para português recentemente (Bezerra et al., 2011).

10.9.5 - FATORES QUE PREDISPÕEM A RINOSSINUSITE CRÔNICA

a) Fatores ambientais: tempo frio, fumaça de cigarro dentro de casa ou local de trabalho, intolerância a aspirina (rinite medicamentosa), doença viral (criança em creche),

b) Fatores do paciente (o paciente deve procurar o médico especialista):

b.1) Sistêmicos: rinite alérgica, asma, imunossupressão, discinesia ciliar e fibrose cística.

b.2) Locais:

Obstruções anatômicas (pólipos nasais, desordens ciliares, desvio do septo, tumores,

anormalidades congênitas), refluxo gastroesofágico.

Extensão direta: infecção dental, fraturas faciais.

Transtornos inflamatórios: Granulomatose de Wegener, sarcoidose.

Problemas na mucosa: rinite alérgica e outra hiper-reatividade, Síndrome de Samter (asma, pólipos nasais e intolerância à aspirina).

10.10 - TRATAMENTO

A alergia é o fator predisponente mais comum em adultos e o segundo mais comum em crianças (depois das infecções virais). Cerca de 50% de todos os casos estão relacionados com alergia. Esta variante da doença (rinossinusite alérgica) afeta de 10% a 40% da população mundial, dependendo da configuração geográfica (Lopes et al., 2013; Montoro et al., 2007).

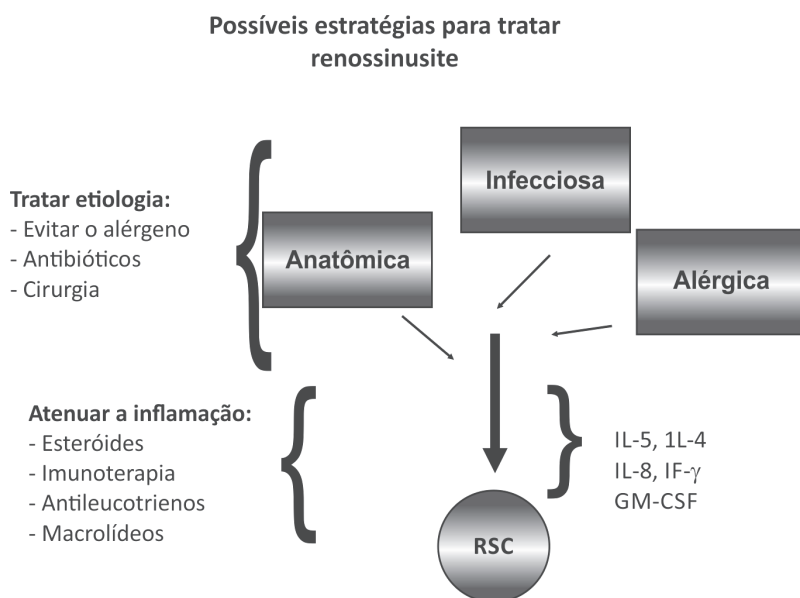



Figura 8.10 - Possíveis estratégias para tratar rinossinusite crônica (RSC) (Benninger et al., 2003).

A rinossinusite alérgica leva a uma inflamação e hipertrofia da mucosa bloqueando o complexo ostiomeatal.

Para tratar a rinossinusite, a melhor estratégia é perguntar sobre o meio ambiente onde o paciente vive (como exposto no item “diagnóstico”).

O ideal é diagnosticar o tipo de rinossinusite (alérgica ou infecciosa) para prescrever o tratamento correto. Antialérgico não pode ser prescrito para rinite infecciosa, pois irá piorar o problema ao aumentar a viscosidade do muco. Este permanecerá mais tempo nas cavidades sinusais, permitindo o acúmulo de microorganismos (Anthony, 2002).

10.10.1 - PRIMEIRA ESTRATÉGIA

A **primeira estratégia** no tratamento da rinossinusite crônica é pedir ao paciente para evitar a substância alergênica que, em geral, são ácaros, baratas ou outros insetos que vivem em locais úmidos e com pouca ou nenhuma luz, seguindo as diretrizes:

- Manter o menor número de móveis no quarto. Retirar do quarto bichinhos de pelúcia, tapetes, carpetes, colchões, sofás, cadeiras estofadas, livros, cadernos, porta-retratos, etc...;
- Forrar travesseiros e colchões com capas plásticas (anti-ácaro e antialérgicas);
- Trocar cobertores por edredons;
- Evitar blusas de lã e que soltem pelos. Preferir agasalhos de flanela;
- Evitar se expor, de forma prolongada, ao frio sem um agasalho apropriado;
- Aspergir uma solução de álcool 30% e cloreto de benzalcônio (chamado também de cloreto de alquildimetilbenzilamônio ou CADBA). Este último é uma mistura de vários derivados com comprimentos de cadeias diferentes de números pares. É um agente

nitrogenado que pertence ao grupo de amônio quaternário e age sobre superfícies catiônicas (figura 9.10). É usado como biocida, surfactante catiônico e agente de transferência de fase na indústria química.

Cl^-

N^+

$C_n H_{2n+1}$

n = 8, 10, 12, 14, 16, 18

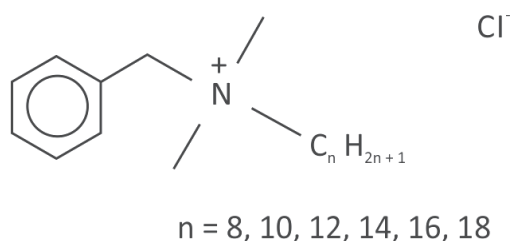



Figura 9.10 - Estrutura química da cloreto de benzalcônio.

Propriedades do Cloreto de Benzalcônio - Tem rápida solubilidade em etanol e acetona. Embora a dissolução em água seja lenta, soluções aquosas são mais fáceis de manipular e são as preferidas. Deve ser aspergido no quarto diluído em álcool 30%.

Provável mecanismo de ação: A atividade biocida está associada com os derivados alquilas C12-C14. Acredita-se que o mecanismo de ação bactericida/microbiocida seja pelo fato de provocar uma desorganização na bicamada fosfolipídica da membrana celular, alterando a permeabilidade e induzindo um vazamento do conteúdo da célula. Outros complexos biomoleculares dentro da bactéria também podem ser submetidos a esta alteração de permeabilidade. Interações intermoleculares e estruturas terciárias das enzimas (que controlam atividades metabólicas e respiratórias) podem ser rompidas por surfactantes catiônicos.

O cloreto de benzalcônio está presente nas soluções salinas vendidas em farmácias e/ou drogarias (Rinosoro®, Sorine®, Sinustrat®, etc...) e outros medicamentos para lavagem salina nasal.

Soluções de Cloreto de Benzalcônio são agentes biocidas de ação rápida com uma duração razoavelmente longa. São ativas contra **bactérias, alguns vírus, fungos e protozoários**. Esporos de bactérias são considerados resistentes. As soluções são bactericidas ou bacteriostáticas de acordo com suas concentrações. Bactérias Gram-positivas são, geralmente, mais susceptíveis do que as Gram-negativas. Atividade não é afetada pelo pH, , mas aumenta substancialmente em temperaturas mais altas e exposições prolongadas por vários usos (Boston et al., 2003);

■ Outras soluções que podem substituir o cloreto de benzalcônio são:

- Ácido fênico 3% a 5%;
- Solução diluída de água sanitária;
- Tintura de iodo diluída em álcool a 50%
- Extrato de capim-limão *Cymbopogon citratus* 50% mata 91% dos ácaros, 24 horas depois da aplicação (figura 10.10) (Hanifah et al., 2011);
- Óleo de cravo 2% mata de 81% a 99% dos ácaros. Por este motivo, é a mais indicada (Mahakittikun et al., 2014);

Figura 10.10 - extrato de capim-limão (*Cymbopogon citratus*) consegue eliminar 91% dos ácaros.

■ Se possível, evitar vassouras e usar aspirador de pó, seguido de um rodo envolvido com pano umedecido em água sanitária diluída ou álcool com cloreto de benzalcônio por toda a casa;

■ Abrir as janelas para deixar o quarto mais iluminado pelo sol (isto evita a proliferação do ácaro);

■ Evitar animais de estimação que tenham pelo ou pena (gato, cachorro, papagaio, etc..). Preferir animais marinhos ou tartarugas.

■ Deixar o colchão no sol (pelo menos uma vez por semana). Colocar uma capa plástica no colchão (depois de deixa-lo por 4 ou 5 horas no sol). Se possível, usar colchão inflável ou colchão de água. O ácaro é um ser microscópico que penetra dentro da espuma do colchão (figura 5.10) durante o dia (para fugir da iluminação) e retorna à superfície do colchão durante a noite. Ele irá penetrar nas narinas atrás das secreções. Neste caso, quanto menos secreção estiver aderida às vias respiratórias melhor para o paciente (Armenaka et al., 1993);

■ Liberação das secreções (catarro) por ação mecânica: bater (de leve) nas costas do paciente (como se estivesse brincando de "bater figurinhas") durante 30 segundos; E caso ele(a) more sozinho(a), pedir para comprar o brinquedo chamado "língua de sogra" (usado em festas de crianças) e assoprar várias vezes ao dia ou encher balões. Esta ação mecânica libera o catarro das vias respiratórias e facilita a respiração, aumentando a frequência cardíaca e melhorando a circulação.

10.10.2 - SEGUNDA ESTRATÉGIA

A **segunda estratégia** é ventilar e drenar os seios da face (sinus). Neste caso, o farmacêutico deve prescrever uma ducha de solução salina (Rinosoro®, Sorine®, Sinustrat® etc.) que deve ser borrifada em cada narina, 3 ou 4 vezes ao dia (figura 11.10) (Achilles & Mösges, 2013; Cain & Lal, 2013). A origem deste procedimento está na yoga e medicina homeopática (Achilles & Mösges, 2013). A solução salina aumenta o fluxo mucociliar. Tem rápido efeito vasoconstritor e promove uma enxague mecânico. Se adicionar **bicarbonato de sódio 5%**, o meio básico faz com que o muco fique menos viscoso e aumente a velocidade de fluidez. O meio ácido leva a uma maior viscosidade do muco (doença se desenvolve com mais facilidade em meio ácido) (Cain & Lal, 2013). A solução salina deve ser usada com leve pressão (um jato leve). É como se fosse uma mangueira limpando uma sala suja (neste caso, os seios da face). Com este jato, pode ocorrer limpeza dos alergênicos que estão provocando a rinossinusite.

O Sinustrat® contém cloreto de sódio e *Luffa operculata*, uma planta chamada popularmente de "buchinha" (Menon-Miyake et al., 2005).

Figura 11.10 - borrifar solução salina três ou quatro vezes ao dia, em cada narina.

10.10.2.1- TRATAMENTO VIA ORAL:

Anti-histamínico - existem dois tipos de anti-histamínicos:

a) Indutores de sono: dexclorfeniramina (Polamine®, Histamin®), clorfeniramina (Benegripe®, Resfenol®). Os anti-histamínicos de primeira geração possuem efeito anticolinérgico que, por sua vez, provoca sonolência (efeito adverso). As secreções ficam secas;

b) Não indutores de sono: loratadina (Claritin®), desloratadina (Desalex®). Eles atravessam pouco a barreira hematoencefálica e, por conseguinte, não têm efeito sedativo. Estes medicamentos se ligam ao receptor H1 e impedem sua ativação pela histamina. Com isto diminuem a vasodilatação, o edema e a secreção (Anthony, 2002).

Prescrição de Anti-histamínico: dexclorfeniramina 6 mg (Polaramine®, Histamin®), 2 vezes ao dia, pode ser combinada com spray nasal de **budesonida** (2 vezes ao dia) por um período de 3 semanas (Munch et al.,

1983). A combinação com **budesonida** faz com que haja menos bloqueio nasal (Munch et al., 1983). O uso de **loratadina** 10mg (Claritin®)(Braun et al., 1997) e **cetirizina** (Zyrtec®) 10mg, 1 vez por dia, durante 15 dias tem menos efeitos colaterais e é melhor do que a feniramina (Jain, 1999).

Desloratadina (Desalex®) é indicada para: rinossinusite, alergia e urticária.

Cloridrato de cetirizina (Zyrtec®) – 5mg (anti-histamínico). No Zyrtec®, ele vem combinado com a pseudoefedrina – 120 mg que é um descongestionante nasal. É uma droga anti-histamínica de efeito potente, durável e seletivo para os receptores H1 da histamina. Além do efeito antagonista sobre os receptores H1 da histamina, a cetirizina inibe a liberação da histamina e a migração dos eosinófilos, sem apresentar efeitos anti- colinérgicos e anti-serotonínicos significativos.

Os anti-histamínicos **não** são indicados para o tratamento de infecções sinusais, pois diminuem a secreção, fazendo com que o líquido tenha maior viscosidade e permaneça nas cavidades sinusais por mais tempo. Como o propósito fisiológico da drenagem é remover bactérias e toxinas das cavidades sinusais, a administração deste tipo de medicamento permite o acúmulo dessas bactérias agravando a infecção. Eles são indicados apenas para rinossinusite alérgica (Anthony, 2002).

Se desconfiar que a rinossinusite é infecciosa, receitar a ducha de solução salina e *Pelargonium sidoides* (Kaloba®). Esta planta tem efeito antibiótico e imunoestimulante (Timmer et al., 2013). O Extrato de *Pelargonium sidoides* é bem tolerado no tratamento de rinossinusite, mesmo de origem presumivelmente bacteriana (Bachert et al., 2009). Veja posologia mais adiante.

É recomendado o uso de hidratação oral (Gatorade®, Pedialyte®) e umidificador de ambiente, se for época de inverno, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste, o uso intenso de ar-condicionado faz com que o ambiente em casa e no trabalho fique muito seco durante todo o ano. O ambiente externo é bastante quente e úmido. O farmacêutico ou médico destas regiões têm que ficar atentos para este problema.

Em pacientes com rinossinusite aguda, a Academia Americana de Otorinolaringologia defende que o alívio dos sintomas pode ser obtido com irrigação salina nasal e uso nasal de pseudoefedrina e oximetazolina e agentes mucolíticos (N-acetil-cisteína, L-carbocisteína, guaifenesina, etc..). A guaifenesina precisa de altas doses para ter efeito sobre o muco, podendo provocar êmese (vômito) e dor abdominal. O pesquisador Wawrose, em 1992, notou uma significante melhora da congestão nasal em pacientes com AIDS e baixa contagem de CD4.

As duas estratégias devem ser feitas em conjunto (Rosenfeld et al., 2007). A taxa de regressão total espontânea é alta: 80% dos pacientes com rinossinusite diagnosticada clinicamente melhoram sem tratamento dentro de duas semanas (Ahovuo et al., 2008; Garbutt et al., 2012).

Cromoglicato de sódio 4% - Os resultados de experimentos duplo-cego comparando solução nasal de cromoglicato de sódio e placebo, mostraram não haver diferença entre os dois grupos. Tais resultados sugerem que o cromoglicato de sódio tem pouca ou nenhuma eficácia como componente para ducha nasal em casos de rinossinusite (Sederberg-Olsen & Sederberg-Olsen, 1989).

10.10.2.2 - USO DE IMUNOMODULADORES

Ainda na estratégia 2, o clínico pode melhorar o sistema de defesa do paciente prescrevendo imunomoduladores; que são agentes que regulam reações imunológicas, inibindo-as (imunossupressores) ou estimulando-as (imunoestimulantes).

As crises de rinossinusite aparecem quando o sistema de defesa fica lento devido a níveis elevados de estresse (excesso de trabalho, problema financeiro, morte de ente querido, separação conjugal, assalto, acidente de automóvel, perda financeira, falência, perda de membro do corpo, luta em guerra ou

guerrilha, etc...). O estresse elevado faz com que os níveis de íons magnésio no organismo fiquem baixos e, consequentemente, o sistema de defesa fique lento para reagir contra infecções.

IMUNOESTIMULADORES ou IMUNOESTIMULANTES:

Pelargonium sidoides – (extrato alcoólico) – uma planta da África do Sul) (nome comercial: Kaloba® ou Unckam®) – Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia. Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias). O extrato alcóolico de *Pelargonium sidoides* (figura 12.10) é uma maneira de evitar o receituário excessivo de antibióticos para rinossinusite. Porém, este extrato não deve ser usado de forma crônica (Timmer et al., 2013). Apesar de bem tolerado no tratamento de rinossinusite, mesmo de origem presumivelmente bacteriana, o uso não deve ultrapassar 22 dias (60 gotas 3 vezes ao dia, – adulto) (Bachert et al., 2009). O extrato desta planta tem efeito antibiótico contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* – incluindo cepas multi-resistentes (Kolodziej et al., 2003), *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus* beta-hemolíticos) e Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*) (Kayser & Kolodziej, 1997). Todos estes microorganismos citados acima provocam rinossinusite bacteriana (Anon, 2004; Brook & Shah, 1998; Brook, 2005; Koltai et al., 1985; Olszewski & Mitonski, 2008; Southwick et al., 1986; Zhang et al., 2005). Portanto, a prescrição do extrato de *Pelargonium sidoides* para o paciente com rinossinusite infecciosa bacteriana pode diminuir o uso desenfreado de antibióticos, que ocorre atualmente em todo mundo. Além disto, de acordo com a resolução 586 do Conselho Federal de Farmácia, esta planta pode ser prescrita pelo farmacêutico.

Figura 12.10 - *Pelargonium sidoides*.

Magnésio (na forma de sulfato de magnésio – Deficiência de magnésio é uma das principais causas para uma resposta imune inadequada. Foi descrito que altos níveis de magnésio na água potável protege contra câncer, devido ao efeito imunoestimulante deste cátion (Pereira, 2009). O magnésio melhora atuação do sistema de defesa do organismo. Foi descoberto, recentemente, por Sugimoto e colegas (2012), que os íons magnésio conseguem diminuir a produção de citocinas inflamatórias, exercendo efeito imunomodulador (Sugimoto et al., 2012). O magnésio pode ser preparado em farmácia de manipulação ou é encontrado em grande quantidade no Sal de Andrews ® que contém mais de 800 mg de sulfato de magnésio, por envelope. Tomar 1 envelope por dia durante 4 ou 5 dias. O Sal de Andrews® é usado para problemas de azia, mas pode ter uso também como imunoes-timulante devido à presença do sulfato de magnésio.

Levamisol (Ascaridil®) – Tomar 1 ou 2 comprimidos por semana. Alertar o paciente para o gosto metálico na boca. O levamisol além de ser um anti-parasitário (usado para combater *Ascaris lumbricoides*), é um imunomodulador, ou seja, melhora a atuação do sistema de defesa do organismo humano. Renoux & Renoux em 1971 e 1972 foram os primeiros a evidenciar seu efeito imunomodulador. O levamisol age como restaurador da função de células imunode-

ficientes (fagócitos , linfócitos T e linfócitos B). Wang e colaboradores descobriram que o uso intranasal de levamisol poderia atenuar a resposta inflamatória na fase inicial da rinite alérgica, diminuir a histamina, suprimir edema e infiltração de eosinófilos e diminuir o nível sérico de IgE. E seus resultados indicam que o uso de levamisol é bem melhor do que os corticóides (Wang et al., 2007).

Timomodulina (Leucogen® – cada 5 ml contém: lisado ácido de timo de vitelo). Experimentos científicos demonstram a eficiência da timomodulina (80 mg por dia, via oral, durante 30, 60 ou 90 dias) como imunoestimulante (Calsini et al., 1985; Fiocchi et al., 1986; Bagnato et al., 1989) e é recomendado para infecções recorrente das vias aéreas (Fiocchi et al., 1986).

***Lactobacillus casei*.** É vendido como medicamento nas farmácias e/ou drogarias e como alimento nos supermercados (nome comercial Yakult®). Aqueles vendidos nos supermercados não podem ser usados por diabéticos, devido ao alto grau de açúcar. Um estudo científico tem sugerido que consumo de produto lácteo fermentado contendo *Lactobacillus casei* reduz o tempo de infecções respiratórias (Guillemard et al., 2010; Abreu et al., 2012). Além disto, a receita deste probiótico é necessária para evitar alteração da flora intestinal quando antibióticos (como amoxicilina) são receitados no caso de rinossinusite (Witsell et al., 1995), evitando diarreia associada ao usado destes medicamentos (Kale-Pradhan et al., 2010);

Vitamina C (Cebion®, Redoxon®) Unal e colaboradores (2004) demonstraram que crianças com rinossinusite crônica têm baixo nível de vitaminas C e E, íons zinco e cobre.

Zinco (na forma de cloreto de zinco) – pode ser preparado em farmácias de manipulação na concentração de 50 a 100 mg, por dia, durante 4 ou 5 dias ou mais. Pacientes com rinossinusite crônica têm baixo nível deste cátion (Unal et al., 2004).

Prescrever um ou dois dos imunoestimulantes mencionados acima. Orientar o paciente para dar um intervalo de pelo menos 4 horas entre eles. Verificar com o paciente quais são os medicamentos que ele toma (exemplo: asma, hipertensão, etc...) e verificar se não há incompatibilidade medicamentosa. Por exemplo, vitamina B6 compete pela mesma porta de entrada da vitamina C (tendo esta última a preferência). Em outras palavras: se tomar no mesmo horário, vitamina C e vitamina B6, está última não será absorvida de forma adequada.

Fazer o acompanhamento do paciente da melhor forma possível e passar para a terceira e quarta estratégias, se realmente as duas primeiras falharem. Em geral, as estratégias um e dois conseguem controlar e regredir a maioria das rinossinusites (cerca de 80%) (Ahovuo et al., 2008; Garbutt et al., 2012). A maioria dos pacientes com diagnóstico de rinossinusite aguda melhora sem antibioticoterapia.

10.10.3 - TERCEIRA ESTRATÉGIA

Na **terceira estratégia** ocorre a prescrição de antibióticos para rinossinusite aguda bacteriana. Esta prescrição só pode ser feita por médicos. O alívio sintomático é recomendado, incluindo controle da dor.

Tratamento em adultos:

Amoxicilina (500mg, 3 vezes ao dia) durante 10 a 14 dias é o antibiótico de primeira linha de escolha, se caso for necessário (Pearlman & Conley, 2008) ou, então, amoxicilina/clavulanato (625mg, a cada 8 horas – ou três vezes ao dia, por 10 dias) (Klapan et al., 1999; White et al., 2004).

Amoxicilina é receitada de forma frequente para a rinossinusite aguda, porém este tratamento possui limitações (Garbutt et al, 2012). Outro cuidado que deve ser tomado ao receitar amoxicilina para rinossinusite é o risco de hepatite medicamentosa com o uso deste antibiótico na rinossinusite crônica pelo período de 30 dias (Cundiff & Joe, 2007). Além disto, um grupo de cientistas afirma que a maioria dos sintomas de rinossinusite regride de forma espontânea, sendo necessárias o uso das

estratégias 1 e 2 (citadas anteriormente neste capítulo) para sua remissão (Boisselle & Rowland, 2012). A prescrição do antibiótico deve estar restrita aos casos de rinossinusite crônica e não na rinossinusite aguda, pois isto aumenta os custos para o paciente e promove a resistência bacteriana ao antibiótico (Wasserfallen et al., 2004). Duração do tratamento deve ser de 10 a 14 dias. Embora que estudos científicos relatem que 5 dias de tratamento seriam suficientes para resolução dos sintomas (Elies & Huber, 2004; Falagas et al., 2008). Menor tempo de tratamento, particularmente para pacientes sem doença grave e complicações, pode levar a menos eventos adversos, melhor adesão ao tratamento por parte do paciente, menores taxas de desenvolvimento de resistência bacteriana e menos custos (Falagas et al., 2008).

Outros antibióticos (adulto):

Azitromicina 500 mg, uma vez por dia, durante 3 dias (Hayle et al., 1996; Klapan et al., 1999). A vantagem da azitromicina é o tempo mais curto e, consequentemente, menor disbiose (alteração da flora intestinal).

Penicilina (fenoximetilpenicilina 1.3g – três vezes ao dia durante 10 dias) (Hayle et al., 1996).

Eritromicina 500 mg – duas ou três vezes ao dia por 10 dias (Kalm et al., 1975). Em estudos recentes, Ansari e colegas (2013) usaram fonoforese e eritromicina para tratar rinossinusite demonstrando ser uma técnica efetiva para tratar rinossinusite crônica. Fonoforese é o uso de ultrassom para facilitar a absorção de medicamentos aplicados de forma tópica.

Sulfametoxazol (400 mg)/**Trimetoprima** (80 mg) (Bactrim®, Infectrim®) um comprimido, duas vezes ao dia, durante 10 dias, ou um comprimido, duas vezes ao dia, durante 3 dias (Williams et al., 1995; Whitehead, 1975; Videler et al., 2012)

Tratamento em crianças:

Amoxicilina 45 mg/kg/ por dia em duas doses;

Se ocorrer alta prevalência de resistentes à penicilina (*Streptococcus pneumoniae*): amoxicilina 90 mg/kg, por dia, em duas doses.

Esteroides (prednisona, prednisolona, etc). Eles não devem ser receitados se o paciente for diabético, tiver úlcera péptica, glaucoma, hipertensão e osteoporose.

Também o receituário da fase 3 pode conter antagonistas de receptor de leucotrienos (montelukast, zafirlukast, zileutona) e antibióticos (amoxicilina) são para uma terceira fase da estratégia em que os duas primeiras não funcionaram. Na maioria dos casos de rinossinusite, o problema é ambiental (ácaros, poeira, falta de luz solar no quarto, etc...).

10.10.4 - QUARTA ESTRATÉGIA

A **quarta estratégica** é a cirúrgica e só deve ser usada quando os 3 primeiras estratégias falharem completamente. O paciente deve ser encaminhado para o médico otorrinolaringologista para uma avaliação e exames criteriosos. Esta é uma área totalmente privativa do médico.

Problemas que podem ocorrer por causa da cirurgia:

■ Local: sangramento, adesão, mucocele (qualquer estrutura anatômica cheia de muco), estenose, recorrência.

■ Orbital: hematoma orbital, diplopia (visão dupla de um mesmo objeto), cegueira.

■ Intracranial: vazamento de fluido cerebrospinal, meningite.

10.11 - RINOSSINUSITE ODONTOGÊNICA

É aquela provocada por dentes cariados. Se houver cárie extensa em um dos dentes; as bactérias podem atingir a raiz (problema de canal) e o seio maxilar, causando uma contaminação por bactérias nessa região e, consequentemente, uma rinossinusite odontogênica.

Pode ocorrer também devido à extração de um dente da arcada superior. O resíduo (contendo bactérias) infiltra no seio maxilar e causa este tipo de rinossinusite.

Cerca de 10% das rinossinusites bacterianas têm origem dentária.

10.11.1 - SINTOMAS DA RINOSSINUSITE ODONTOGÊNICA

Infecção dental;

Dor - depende do seio da face envolvido. A dor é latejante e é agravada pela tosse;

Obstrução nasal;

Rinorreia purulenta;

Febre;

Sensibilidade local;

Muco no nariz ou nasofaringe;

Tosse noturna;

Gotejamento pós-nasal (catarro no fundo da garganta);

10.11.2 - TRATAMENTO DA SINUSITE AGUDA ODONTOGÊNICA

O tratamento típico de uma sinusite odontogênica traumática é de 3-4 semanas com antibiótico com espectro que atinja, de forma adequada, a flora oral e nasal. Quando indicado, é necessária a remoção cirúrgica de algum corpo estranho odontogênico. O tratamento das condições patológicas odontogênicas, combinadas com o tratamento médico é suficiente para a resolução dos sintomas. Se houver suspeita de uma comunicação buco-sinusal, intervenção cirúrgica imediata é recomendada para reduzir a probabilidade de causar doença crônica do seio da face (Masood et al., 2007).

10.12 - RINOSSINUSITE MEDICAMENTOSA

É provocada por uso excessivo de descongestionante nasal. O descongestionante nasal deve ser usado por, no máximo, 7 a 10 dias. Após este período, o organismo passa a ter uma tolerância à medicação, o que ocasiona rinossinusite medicamentosa. Por esta razão, orientar o paciente a evitar uso prolongado de vasoconstrictor nasal.

10.13 - RINITE VASOMOTORA:

É provocada por uma dilatação acentuada dos vasos sanguíneos da mucosa do nariz.

Perturbação autonômica – excessiva atividade parassimpática.

10.13.1 - ETIOLOGIA

Nenhuma causa específica descoberta. Sabe-se que ela piora com o ar seco.

10.13.2 - SINTOMAS:

Rinorreia, espirro, obstrução nasal.

10.13.3 - TRATAMENTO:

Anti-histamínicos (citados anteriormente);

Exercícios físicos;

Medicamento anti-colinérgico: Brometo de Ipratrópio (Atrovent®).

10.14 - RINOSSINUSITE FÚNGICA

As sinusites fúngicas são divididas em 2 grandes grupos: (1) Forma invasiva, que se divide em aguda e crônica; (2) Forma não-invasiva, que consta da bola fúngica (micetoma) e a sinusite fúngica alérgica. O desenvolvimento das diferentes formas de sinusite fúngica depende

do estado imunológico do paciente, sendo que a forma invasiva aguda ocorre na grande maioria das vezes em imunodeprimidos (Xavier et al., 2004).

CLASSIFICAÇÃO

☐ **Forma não invasiva:** ausência de hifas fúngicas dentro da mucosa e outras estruturas dos seios paranasais.

Micetoma ou maduromicose – é um crescimento lento de fungos (micose crônica), com localização inicial subcutânea, que evolui até atingir o tecido ósseo;

Sinusite Fúngica Alérgica.

☐ **Forma Invasiva:** presença de hifas fúngicas dentro da mucosa, submucosa, ossos ou vasos sanguíneos dos seios paranasais.

Crônica;

Aguda fulminante.

10.14.1 - EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

A sinusite fúngica invasiva aguda acomete, na grande maioria das vezes, indivíduos imunodeprimidos, tendo como principais agentes etiológicos os fungos Mucor e *Aspergillus*, entre outros. O termo mucormicose é usado para se referir a toda infecção fúngica causada por fungo da classe *Zygomycetes* e ordem *Mucorales*, sendo o representante mais comum o *Rhizopus oryzae*, que é responsável por 60% de todas as formas de mucormicose, além do Mucor, e Absidia (Xavier et al., 2004).

10.14.2 - TRATAMENTO (feito exclusivamente por médicos)

☐ **Sinusite Alérgica provocada por fungos**

Desbridamento cirúrgico;

Spray com esteroides.

☐ **Sinusite fúngica invasiva**

Tratamento anti-fúngico com anfotericina B.

10.15 - COMPLICAÇÕES DA RINOSSINUSITE:

■ **Local:**

Mucocele;

Tumor de Pott – Osteomielite.

■ **Orbital:**

Celulite Orbital;

Abscesso[1] Orbital;

Trombose do Sino Cavernoso.

■ **Intracranial:**

Abscesso Epidural;

Abscesso Subdural;

Abscesso Intracerebral.

ESTUDO DE CASO 1

Paciente, sexo masculino, 25 anos, reclama de dor no lado esquerdo do nariz. Relata que no dia anterior esta área estava inchada. O problema começou depois de ter extraído dois dentes do siso (superior e inferior) do lado esquerdo. Durante a anamnese foi descoberto que o paciente está com tosse noturna e gosto de catarro na língua. Ele completou o relato dizendo que este tipo de tosse é diferente da tosse crônica que tem por causa de ser fumante. Ao abaixar a língua, o farmacêutico verificou o gotejamento pós-nasal (catarro escorrendo atrás da úvula – comumente chamada de “campainha do céu da boca”). Talvez o dentista não tenha suturado o local após a extração e microorganismos tenham atingido o seio maxilar provocando a inflamação (sinusite). Neste caso, é uma sinusite odontogênica. Não ocorreu dor na testa, sendo que os seios frontais não foram atingidos pela infecção.

Foi prescrito Kaloba® 30 gotas, 3 vezes ao dia, durante 7 a 22 dias (Bachert e colaboradores,

[1]Abscesso - Acúmulo de pus em cavidade formada em consequência de processo inflamatório.

2009 recomendam 60 gotas por dia durante 22 dias)

Sal de Andrews® por 10 dias (um envelope dia sim, dia não) e Yakult® (1 por dia) para melhorar o sistema de defesa. O Yakult® também tem a função de evitar uma disbiose por causa do efeito antibiótico da Kaloba®.

N-acetil cisteína para proteger o fígado, pois o médico passou paracetamol a cada 6 horas (o paciente não sabia a dosagem do paracetamol).

Em 3 dias, os sintomas desapareceram completamente.

ESTUDO DE CASO 2

Paciente, sexo feminino, 35 anos, relata que está com "gripe alérgica". Este diagnóstico foi emitido pelo médico e está completamente errado. Não existe "gripe alérgica". Uma gripe é provocada por vírus e não por alergia.

Perguntas da anamnese:

Quando começou o problema?

Quando dorme em seu quarto, a "gripe" piora?

Quando dorme em outro quarto há melhora do quadro?

Quando se expõe ao sol, o quadro da "gripe" melhora?

Existem muitos bichinhos de pelúcia e tapetes no quarto?

Durante anamnésia, a paciente relatou o seguinte: tem rinorreia quando está em seu quarto. Quando dorme no quarto da irmã (onde é mais ensolarado), ou quando sai de casa e o sol está quente, a "gripe" melhora.

Resposta ao problema:

Na verdade, a paciente não está gripada. Provavelmente, está com rinite alérgica. O problema está na presença de ácaros no colchão. O ácaro morre na presença da luz solar (Tovey & Woolcock, 1994), por isto a paciente se sente melhor no quarto da irmã (onde tem luz solar com mais frequência e intensidade) ou fora de casa (com o sol quente).

Solução para o problema: colocar o colchão e bichinhos de pelúcia no sol e aspergir álcool a 30% e cloreto de benzalcônio ou tintura de iodo diluída em álcool a 50%;no quarto. Óleo de cravo 2% mata de 81% a 99% dos ácaros. Enquanto solução de álcool etílico mata menos de 5% (Mahakittikun et al., 2014). Se possível encapar o colchão com uma capa plástica ou trocá-lo por um colchão de ar ou água.

ESTUDO DE CASO 3

Paciente relata nariz escorrendo constantemente. Foi ao médico que fez o seguinte receituário:

Loratadina 10mg, 1 vez ao dia;

Prednisona 5mg, 2 vezes ao dia (Miniti et al. 2003).

Ibuprofeno - 400mg a cada 6 horas.

O médico misturou anti-inflamatório esteroidal com não esteroidal. Objetivo era amenizar ou curar a dor da paciente. NADA FOI RESOLVIDO.

Um segundo médico receitou ciprofloxacino 500mg, duas vezes ao dia (Legent et al., 1994) – NADA FOI RESOLVIDO. Durante anamnésia, paciente relatou leve melhora com a loratadina. Por este motivo, existe uma grande possibilidade da rinossinusite ser alérgica.

As seguintes perguntas foram feitas:

Seu quarto tem banho de sol todos os dias?

R: Não. A casa fica fechada todo o dia, pois todos saem para trabalhar.

Tem bichinhos de pelúcia, tapetes ou algo felpudo no quarto?

R: Sim. Vários.

Quantos anos tem o colchão?

R: Mais de 20 anos. Desde que me casei.

Há quanto tempo tem rinossinusite?

R: Há vários anos. Não soube especificar.

CONFIRMADO! A paciente sofre com uma rinossinusite alérgica, pois relata que casa fica fechada quase todo o tempo e, portanto, o interior dos quartos é pouco iluminado pelo sol. Foi pedido para colocar o colchão no sol uma das soluções que mata ácaro. Além disto, foram passadas normas de limpeza que estão presentes neste capítulo.

Paciente retornou após 15 dias e relatou uma melhora de 90% em seus sintomas (dor de cabeça, rinorreia, etc...).

ERRO DOS MÉDICOS: não fizeram uma anamnese completa composta de perguntas sobre o ambiente onde a paciente vive.

ESTUDO DE CASO 4

DOR DE CABEÇA NO AVIÃO

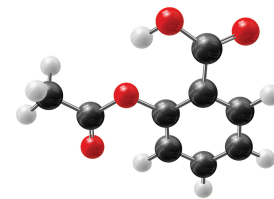
Paciente, 60 anos, sexo masculino, com diagnóstico prévio de rinossinusite crônica, chega ao consultório e relata que viaja muito de avião a trabalho. Toda vez que tem crises da doença ou está gripado, sente dor de cabeça nos pousos e decolagens.

A explicação: a dor de cabeça ocorre por que nem todos os seios da face estão cheios de ar (alguns estão cheios de secreção – veja figura 1.10).

PACIENTES SAUDÁVEIS QUE SENTEM DOR DE CABEÇA EM POUSOS E DECOLAGENS: executar a Manobra de Valsalva (criado pelo médico italiano Antonio María Valsalva) : tampar o nariz, fechar a boca, e forçar a saída de ar. Como se quisesse expirar enchendo um balão (é uma brincadeira que muitas pessoas faziam quando eram crianças). O resultado é o ar sair pelo ouvido. Isto equaliza a pressão e pode ser usada para "limpar" os ouvidos e os seios nasais.

Esta manobra equaliza a pressão interna quando ocorrem mudanças de pressão do ambiente, como em mergulhos ou viagens aéreas.

Esta manobra serve para pacientes que estão saudáveis, pois todas as comunicações internas (seios) têm que estar cheios de ar. Se o paciente estiver gripado e com o nariz congestionado, a pressão do ar não entra em equilíbrio com os seios da face. Se o ouvido estiver cheio de cera compactada, também não irá sair o ar.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, Roediger FC, Pletcher SD, Goldberg AN, Lynch SV. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. Sci Transl Med. 2012; 4: 151ra124.

Achilles N, Mösges R. Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13: 229-35.

Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, Mäkelä M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD000243.

Anon JB. Treatment of acute bacterial rhinosinusitis caused by antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Am J Med. 2004; 117: 23S-28S.

Ansari NN, Fathali M, Naghdi S, Bartley J, Rastak MS. Treatment of chronic rhinosinusitis using erythromycin phonophoresis. Physiother Theory Pract. 2013; 29: 159-65.

Anthony P. Pharmacology Secrets. Hanley & Belfus, Inc. Medical Publishers, Philadelphia, PA. 2002; 258

Armenaka MC, Grizzanti JN, Oriel B, Rosenstreich DL. Increased immune reactivity to house dust mites in adults with chronic rhinosinusitis. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 669-77.

Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology. 2009; 47: 51-8.

Bagnato A, Brovedani P, Comina P, Molinaro P, Scalzo C, Triolo VA, Milani G. Long-term treatment with thymomodulin reduces airway hyperresponsiveness to methacholine. Ann Allergy. 1989; 62: 425-8.

Benninger M, Ferguson B, Hadley J, Hamilos D, Jacobs M, Kennedy D, Lanza D, Marple B, Osguthorpe J, Stankiewicz J, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H. Adult Chronic Rhinosinusitis: Definitions, Diagnosis, Epidemiology, and Pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: S1-32.

Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pilan RR, Abdo TR, de Rezende Pinna F, de Melo Padua FG, Voegels RL. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. Int J Otolaryngol. 2011; 2011: 306529.

Boisselle C, Rowland K. Rethinking antibiotics for sinusitis – again. J Fam Pract. 2012; 61: 610-612.

Boston M, Dobratz EJ, Buescher ES, Darrow DH. Effects of nasal saline spray on human neutrophils. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 129: 660-4.

Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, Czarlewski W, Bousquet J. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. Allergy. 1997; 52: 650-5.

Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. J Clin Microbiol. 2005; 43: 3479-80.

Brook I, Shah K. Sinusitis in neurologically impaired children. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119: 357-60.

Cain RB, Lal D. Update on the management of chronic rhinosinusitis. Infect Drug Resist. 2013; 6: 1-14.

Calsini P, Mocchegiani E, Fabris N. The pharmacodynamics of thymomodulin in elderly humans. Drugs Exp Clin Res. 1985;11: 671-4.

Centers for Disease Control and Prevention. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey 2011. December 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_256.pdf. Accessed May 13, 2014.

Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. Am J Otolaryngol. 2007; 28: 28-30.

El-Guizaoui AE, Watanakunakorn C. Acute pansinusitis with bacteremia due to a beta-hemolytic group C streptococcus: Streptococcus milleri. South Med J. 1997; 90: 1248-9.

Elies W, Huber K. Short-course therapy for acute sinusitis: how long is enough? Treat Respir Med. 2004; 3: 269-77.

Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67: 161-71.

Fiocchi A, Borella E, Riva E, Arensi D, Travaglini P, Cazzola P, et al.A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. Thymus. 1986; 8: 331-9.

Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2012; 307: 685-92.

Garcia DP, Corbett ML, Eberly SM, Joyce MR, Le HT, Karibo JM, Pence HL, Nguyen KL. Radiographic imaging studies in pediatric chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1994; 94: 523-30.

Guillemard E, Tondu F, Lacoin F, Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2010; 103: 58-68.

Hanifah AL, Awang SH, Ming HT, Abidin SZ, Omar MH. Acaricidal activity of Cymbopogon citratus and Azadirachta indica against house dust mites. Asian Pac J Trop Biomed. 2011; 1: 365-9.

Hayle R, Lingaas E, Høivik HO, Odegård T. Efficacy and safety of azithromycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15: 849-53.

Iiuma T, Hirota Y, Kase Y. Radioopacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. Rhinology 1994; 32: 134-6.

Jain RK. Cetirizine and Astemizole in Allergic Rhinitis: A Comparative Study Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 1999; 51: 94-98.

Jonas I, Mann W. Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 1976; 55: 905-13.

Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. Pharmacotherapy. 2010; 30: 119-26.

Kalm O, Kamme C, Bergström B, Löfkvist T, Norman O. Erythromycin stearate in acute maxillary sinusitis. Scand J Infect Dis. 1975; 7: 209-17.

Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. Planta Med. 1997; 63: 508-10.

Klapan I, Culig J, Oreskoviæ K, Matrapazovski M, Radoseviæ S. Azithromycin versus amoxicillin/

clavulanate in the treatment of acute sinusitis. Am J Otolaryngol. 1999; 20: 7-11.

Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. Phytomedicine. 2003; 10: 18-24.

Koltai PJ, Maisel BO, Goldstein JC. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic maxillary sinusitis. Laryngoscope. 1985; 95: 34-7.

Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. Chemotherapy. 1994; 40: 8-15.

Lopes A, Azenha P, Teodósio C, Inácio M, Silva I, Loureiro G, Martinho A, Luís AS, Trindade H, Pereira C, Paiva A. Impact of allergic rhinitis and specific subcutaneous immunotherapy on peripheral blood basophils of patients sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9: 40.

Low DE, Desrosiers M, McSherry J, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. Can Med Assoc J 1997; 156: 51-4.

Mahakittikun V, Soonthornchareonnon N, Foongladda S, Boitano JJ, Wangapai T, Ninsanit P. A preliminary study of the acaricidal activity of clove oil, *Eugenia caryophyllus*. Asian Pac J Allergy Immunol. 2014; 32: 46-52.

Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. Postgrad Med J. 2007; 83: 402-8.

McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. AJR Am J Roentgenol. 1989; 153: 1259-64.

Menon-Miyake MA, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G, Ferreira MA, Butugan O, Oliveira RC. *Luffa operculata* effects on the epithelium of frog palate: histological features. Braz J Otorhinolaryngol. 2005; 71: 132-8.

Miniti A, Voegels RL, Mocellin M, Kós AOA, Stamm AEC, Menon-Miyake MA, Abritta D. Prednisolona e Claritromicina no tratamento da Rinussinusite Aguda – Estudo Multicêntrico Brasileiro. Arq. Otorrinolaringol. 2003; 7: 129-141.

Montoro J, Sastre J, Jauregui I, Bartra J, Davila I, Del Cuvillo A, Ferrer M, Mullol J, Valero A:Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17: 21-27.

Munch EP, Søborg M, Nørreslet TT, Mygind N. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1983; 38: 517-24.

Olszewski J, Mitonski J. The analysis of the bacterial and fungal flora in maxillary sinuses in patients operated due to FESS method. Otolaryngol Pol. 2008; 62: 458-61.

Pearlman AN, Conley DB. Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 16: 226-30.

Renoux G., Renoux M. Effect immunostimulant d'un imidothiazole dans l'immunisation des souris contre l'infection par *Brucella abortus*. Compte Rendu Hebd Seanc Acad Sci Paris 1971; 272: 349-350.

Renoux G., Renoux M. Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumour and its pulmonary metastases in mice. Nature New Biol 1972; 240: 218.

Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, Gelzer A, Hamilos D, Haydon RC 3rd, Hudgins PA, Jones S, Krouse HJ, Lee LH, Mahoney MC, Marple BF, Mitchell CJ, Nathan R, Shiffman RN, Smith TL, Witsell DL Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137: S1-31.

Schroer B, Pien LC. Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms. Cleve Clin J Med. 2012; 79: 285-93.

Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE.Intranasal sodium cromoglycate in post-catarrhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. Rhinology. 1989; 27: 251-5.

Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: S2-8.

Southwick FS, Richardson EP Jr, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine (Baltimore). 1986; 65: 82-106.

Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, Mesiano S, Bernstein HB. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. J Immunol. 2012; 188: 6338-46.

Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 10: CD006323.

Tovey ER, Woolcock AJ. Direct exposure of carpets to sunlight can kill all mites. J Allergy Clin Immunol. 1994; 93: 1072-4.

Unal M, Tamer L, Pata YS, Kilic S, Degirmenci U, Akbas Y, Görür K, Atik U. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. J Trace Elem Med Biol. 2004;18: 189-92.

Videler WJ, van Hee K, Reinartz SM, Georgalas C, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Long-term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. Rhinology. 2012; 50: 45-55.

Wang H, Zhang J, Gao C, Zhu Y, Wang C, Zheng W. Topical levamisole hydrochloride therapy attenuates experimental murine allergic rhinitis. Eur J Pharmacol. 2007; 577: 162-9.

Wasserfallen JB, Livio F, Zanetti G. Acute rhinosinusitis: a pharmacoeconomic review of antibacterial use. Pharmacoeconomics. 2004; 22: 829-37.

Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP: The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Laryngoscope; 1992; 102: 1225-8.

White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother. 2004; 53: i3-20.

Whitehead E. Use of high-dosage trimethoprim-sulfamethoxazole in sinusitis. Can Med Assoc J. 1975; 112: 89–90.

Williams JW Jr, Holleman DR Jr, Samsa GP, Simel DL. Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. JAMA. 1995; 273: 1015-21.

Witsell DL, Garrett CG, Yarbrough WG, Dorrestein SP, Drake AF, Weissler MC. Effect of *Lactobacillus acidophilus* on antibiotic-associated gastrointestinal morbidity: a prospective randomized trial. J Otolaryngol. 1995; 24: 230-3.

Xavier SD, Korn GP, Granato L. Rhinocerebral mucormycose: case presentation and literature review. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004; 70: 710-4.

Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. Rhinology. 2005; 43: 162-8.

CAPÍTULO

11

OTITE

11.1 - CONCEITO

É uma inflamação devido à infecção que ocorre no ouvido.

Existem dois tipos principais de otite: externa e interna.

11.1.1 - OTITE EXTERNA

É uma inflamação que ocorre no canal auditivo, ou seja, o canal que liga o pavilhão auricular ao tímpano (figura 1.11). É comum em crianças, particularmente, menores de 3 anos (Heinrich & Raghuyamshi, 2004).

Em geral, ocorre por causa do acúmulo de água no canal auditivo, provocando irritação, inflamação e possível crescimento de bactérias e/ou fungos. A maior reclamação da criança é durante a mastigação ou quando a região é tocada. Pode ainda existir diminuição na audição (que é difícil avaliar em crianças muito pequenas). Apresenta em crianças que frequentam lagoas, piscinas ou praias.

Raramente há febre ou outras manifestações mais graves.

O tratamento consiste, fundamentalmente, no alívio da dor e na aplicação tópica de um anti-inflamatório e/ou antibiótico em gotas.

11.1.2 - OTITE MÉDIA

Presença de inflamação da mucosa que reveste o ouvido médio (espaço atrás da membrana timpânica) (figura 1.11).

Otite média é o segundo problema clínico mais comum na infância depois das infecções das vias aéreas superiores (Heinrich & Raghuyamshi, 2004).

11.2 - ANATOMIA

O ouvido é dividido em três partes: (i) o ouvido externo inclui a parte visível da orelha (pavilhão auricular) e do canal auditivo; (ii) o ouvido médio é o espaço cheio de ar atrás do tímpano que contém os três ossos (ossículos) chamados martelo, bigorna e estribo; (iii) o ouvido interno contém os órgãos sensoriais da audição (cóclea) e equilíbrio (canais semicirculares).

A trompa de Eustáquio é um tubo estreito que liga o ouvido médio à parte de trás do nariz. Normalmente, a trompa de Eustáquio abre cada vez que a pessoa pratica o ato de engolir ou bocejar. Neste caso, atua como uma válvula de equalização de pressão e também serve para drenar o muco produzido pelo revestimento do ouvido médio.

Na criança, a trompa de Eustáquio é muito horizontalizada, estreita e flácida, o que favorece a chegada das bactérias da nasofaringe até o ouvido médio. Isto pode ocorrer quando a criança está com rinossinusite.

Por este motivo, é natural que as otites ocorram durante os meses frios e, geralmente, na sequência de infeções respiratórias. Cerca de 50% são provocadas por vírus, mas frequentemente ocorre infecção bacteriana secundária, fazendo necessário o tratamento com antibióticos (Bulut et al., 2007; Ciuman, 2012).

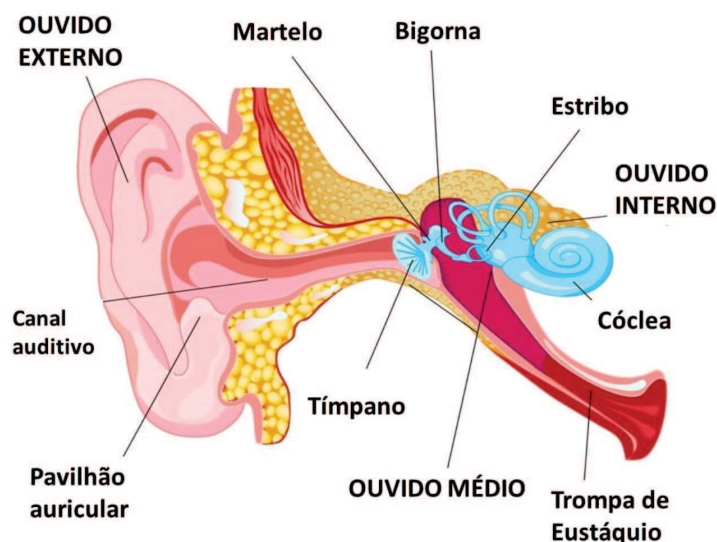



Figura 1.11: Anatomia do ouvido.

11.3 - EPIDEMIOLOGIA

O pico de incidência ocorre nos dois primeiros anos de vida (especialmente 6-12 meses), sendo que os meninos são mais afetados do que as meninas. Cerca de 50% das crianças de 1 ano de idade terão, pelo menos, um episódio; e um terço (1/3) das crianças terão três ou mais infecções até os 3 anos de idade. Até os 6 anos de idade, 90% das crianças terão pelo menos uma infecção. Ocorre com maior frequência nos meses de inverno (Heinrich & Raghuyamshi, 2004).

11.4 - ETIOLOGIA DA OTITE MÉDIA

Na otite média são encontrados os seguintes microorganismos: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* (não tipificável), *Moraxella catarrhalis, Streptococcus* do grupo A, *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.*

Associados com vírus sincicial respiratório (RSV ou Respiratory Syncytial Virus) (22%), rinovírus (8%), influenza (8%), parainfluenza (4%), metapneumovírus humano (3%) e adenovirus (3%) (Stockmann et al., 2013).

Cerca de 50% de todas as infecções do ouvido médio são de origem viral (Bulut et al., 2007; Ciuman, 2012).

11.5 - CLASSIFICAÇÃO DA OTITE MÉDIA

Otite média aguda: ocorrência de infecção bacteriana no interior da cavidade do ouvido médio. O paciente apresenta febre, otalgia (dor de ouvido) e perda auditiva.

Otite média com efusão: presença de líquido (fluido) espesso ou viscoso não purulento (não há presença de infecção) dentro da cavidade do ouvido médio.

Otite média recorrente: Quando há ocorrência de três episódios em período de 6 meses, ou quatro episódios em período de 12 meses, com normalização total da otoscopia entre as crises (Rovers et al., 2004; Aronovitz, 2000). Um desafio clínico intimamente relacionado com otite média recorrente é a otite média persistente, que se manifesta pela persistência durante a terapia antimicrobiana de sinais e sintomas de infecção do ouvido médio (falha do tratamento), e / ou recidiva da otite média aguda dentro de um mês da conclusão da terapia antibiótica (Pichichero, 2000).

Otite média serosa crônica: Ocorre quando líquido intra-timpânico permanece dentro do ouvido médio, por um período superior a três meses, diminuindo a mobilidade da membrana timpânica. Resulta em um bloqueio permanente devido ao "espessamento" do líquido, que não será absorvido de forma adequada. Ocorre diminuição da audição e, às vezes, dor de ouvido. É bem comum em crianças de 2 a 5 anos, com infecções nas vias aéreas superiores (rinossinusite, faringite, gripe, amigdalite), sendo uma das principais causas de surdez infantil. É uma complicação frequente da otite média aguda ou recorrente. O paciente tem necessidade de falar alto, aumentar o som de aparelhos eletrônicos (TV, MP3, celular, etc...), tendo dificuldade para ouvir e sempre pede para repetir o que é dito. Pode causar dificuldade no aprendizado.

11.6 - FATORES DE RISCO DA OTITE MÉDIA

Infecções das vias aéreas superiores;

Alergias;

Anormalidades craniofaciais (fenda palatina);

Síndrome de Down;

Tabagismo passivo.

11.7 - ETIOLOGIA DA OTITE MÉDIA

Este problema está ligado principalmente com disfunção da Trompa de Eustáquio. Otite Média segue geralmente uma infecção das vias aéreas superiores no qual há um edema na Trompa de Eustáquio, levando a um bloqueio. Estase (estagnação de líquido corporal) dessas secreções do ouvido médio leva à infecção e irritação.

Outros fatores: rinite alérgica, pólipos nasais, hipertrofia de adenoide.

11.8 - SINAIS E SINTOMAS

CRIANÇAS

Recém-nascidos / Bebés: mudança de comportamento, irritabilidade, fica puxando uma orelha ou encosta a cabeça no adulto na tentativa de aliviar o mal-estar, falta de apetite, vômitos, febre e, algumas vezes, sintomas gastrointestinais, dificuldade para dormir, chora mais do que o habitual.

Crianças (2-4): otalgia, febre, ruídos nos ouvidos, não podem ouvir corretamente. Alterações na personalidade. Dificuldade para dormir, chora mais do que o habitual. Irritabilidade e dificuldade para responder ou ouvir sons.

Crianças (> 4): queixar-se de dor de ouvido, mudança de personalidade.

Dificuldade para dormir, irritabilidade e dificuldade para responder ou ouvir sons. Perda de equilíbrio. Perda de apetite. Febre de 38°C ou mais alta.

Quando há acúmulo de pus contra o tímpano, este pode se romper e haver saída de líquido amarelado através do canal auditivo (otorreia) que geralmente promove o alívio da dor.

ADULTOS

Dor de ouvido, diminuição da audição.

QUANDO ENVIAR O PACIENTE AO MÉDICO?

Se os sintomas e sinais durarem mais de um dia e o paciente relatar dor de ouvido grave. Se for criança e estiver muito irritável e insone, após uma infecção das vias aéreas superiores. Se estiver com secreção com pus ou sangue saindo da orelha. Neste caso, pedir para procurar um otorrinolaringologista imediatamente.

11.9 - EXAME FÍSICO

O exame físico é feito pelo médico especialista (otorrinolaringologista). A descrição clássica para Otite Média é uma membrana timpânica abaulada (curva), opaca, eritematosa com perda de marcos anatômicos, incluindo reflexo de luz ausente.

Otoscopia Pneumática (feito pelo otorrinolaringologista): mobilidade da membrana timpânica diminuída.

11.10 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pelo médico especialista (otorrinolaringologista).

Otoscopia pneumática: é ferramenta padrão para o diagnóstico.

Timpanometria por Impedância: útil para efusão do ouvido médio. Mede a ressonância do canal auditivo para um som fixado quando a pressão do ar é variada.

Reflectometria Acústica Gradiente Espectral (RAGE): medidas da condição do ouvido médio, avaliando a resposta da membrana timpânica a um estímulo sonoro.

Timpanocentese e miringotomia: envolve a perfuração da membrana timpânica e aspiração do fluido do ouvido médio para aliviar a pressão. Só é usado se a linha de tratamento primário e secundário falhar (Brake et al., 2012; Pichichero & Casey, 2008).

Com o aumento da incidência de cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae*, o CDC (Center for Disease Control ou centro de controle de doenças dos EUA) recomenda a capacitação de médicos no uso de timpanocentese.

INDICAÇÕES PARA TIMPANOCENTESE:

Infecção não regride com o uso de antibióticos;

Complicações supurativas ;

Pacientes imunossuprimidos;

Recém-nascido, em que os agentes patogénicos comuns não estão provocando a infecção.

11.10.1 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otite externa;

Miringite bolhosa;

Abcesso dentário;

Corpo estranho no canal auditivo;

A dor referida (parótida / dente / linfadenite);

Amigdalite;

Cerume impactado (cera endurecida no ouvido).

11.10 - TRATAMENTO (OTITE EXTERNA E MÉDIA)

O QUE O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER COMO TERAPIA ADJUVANTE?

CALÊNDULA E PELARGONIUM

Calêndula (*Calendula officinalis, Asteraceae*) e raiz de pelargonium (*Pelargonium sidoides, Geraniaceae* – nome comercial: Kaloba®) são usadas com sucesso no tratamento de infecções das vias aéreas superiores e, também, para amigdalite aguda e crônica (Matthys et al., 2003; 2007). Estas plantas têm funções antibacterianas, antivirais e secretolíticas, mas têm sido usadas para tratar amigdalite sem bases científicas suficientes (Conrad et al., 2007; Kolodziej et al., 2003).

XILITOL

- É um substituto de adoçante;
- Inibe o crescimento de pneumococo e sua adesão na nasofaringe;

• Goma e xarope reduziram incidência de otite média aguda em 40% e 30% (Azarpazhooh et al. 2011). Sempre que prescrever xilitol, um probiótico deve ser prescrito também (Bac-resistente®, Leiba®, Yakult®, Floratil®, etc...). O probiótico deve ser tomado com 4 horas de intervalo do xilitol.

GOTAS AURICULARES

Prescrever gotas auriculares a serem pingadas (introduzir as gotas no ouvido). Estas gotas são contraindicadas em caso de tímpano perfurado. Antipirina 54mg / benzocaína 14mg / glicerina desidratada 1.0ml: é um descongestionante tópico e analgésico / adjunto para dor de ouvido: 2-4 gotas três vezes ao dia.

O QUE O MÉDICO PODE PRESCREVER?

PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO

Amoxicilina: 20-45 mg / kg / dia, duas vezes por dia, durante 10-14 dias (Hedrick et al., 2001) ou,

Amoxicilina (45mg/kg/dia) / Clavulanato (6,4mg/kg/dia), duas vezes ao dia, por 10-14 dias (Johnson et al., 1991).

Polimixina B, nitrofurazona e neomicina na forma de gotas auriculares (Panotil®).

Polimixina B, neomicina, fluocinolona e lidocaína na forma de gotas auriculares (Otosynalar®).

Ciprofloxacino (0,3%), dexametasona (0,1%) tem efeito superior no alívio da dor quando comparada com polimixina B (10,000 IU/mL/), neomicina (0,35%), hidrocortisona (1%) (Roland et al., 2007).

Ofloxacino tem efeito superior a polimixina B, neomicina e hidrocortisona (Cantrell et al., 2004).

SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO

Cefprozil (Cefzil ®) - é um antibiótico cefalosporínico semi-sintético de amplo espectro para uso oral). Usado na forma de suspensão na posologia de 30mg/kg/dia dividido em duas doses, por 10 dias (Hedrick et al., 2001).

Eritromicina/sulfisoxazol (chamado no exterior de Pediazole®) (Ernstson & Sundberg, 1984).

Trimetoprima (8 mg/kg/dia)/sulfame-toxazol (40mg/kg/dia) (Bactrim®) em duas doses divididas (Barnett et al., 1997).

Estes medicamentos são utilizados como agentes secundários. São prescritos caso o antibiótico principal não faça efeito depois de 10 dias, e com a persistência dos sintomas.

Há 50 anos, os sais de bismuto eram usados para combater otite (Bittner et al., 1962; Stoker et al., 1919).

11.11 - COMPLICAÇÕES

Perda auditiva;

Mastoidite aguda: ocorria antes do advento dos antibióticos ;

Perfuração crônica da membrana timpânica;

Timpanosclerose ;

Colesteatoma;

Otite média crônica supurativa;

Paralisia do nervo facial;

Complicações intracranianas;

Meningite bacteriana;

Abscesso epidural;

Empiema subdural;

Abscesso cerebral;

Hidrocefalia otítica;

Trombose do seio lateral.

TINIDO

É a percepção de som, na ausência de um estímulo acústico externo. Afeta 10 a 17% da população mundial. É um sintoma complexo, com múltiplas causas, diferente da auditiva (Sanchez & Rocha, 2011). A severidade do

zumbido pode variar de leve a grave. Os pacientes descrevem como se estivessem ouvindo um zumbido ou rugido ou assobio em um ou ambos os ouvidos. Numerosos fatores podem contribuir para o desenvolvimento, incluindo várias substâncias ototóxicas. Doenças que contribuem para o aparecimento do tinido incluem: doença da tireóide, hiperlipidemia, deficiência de vitamina B12, distúrbios psicológicos (por exemplo, depressão, ansiedade), fibromialgia, distúrbios otológicos (doença de Ménière), e distúrbios neurológicos (lesões na cabeça, esclerose múltipla).

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Aronovitz GH. Antimicrobial therapy of acute otitis media: review of treatment recommendations. Clin Ther. 2000; 22: 29-39.

Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 9:CD007095.

Barnett ED, Teele DW, Klein JO, Cabral HJ, Kharasch SJ. Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. Greater Boston Otitis Media Study Group. Pediatrics.1997; 99: 23-8.

Bittner DL, Shanley F, FlanaganMB. Chronic resistant otitis media treated with oral bismuth sodium triglycollamate. Clin Otorinolaringoiatr. 1962; 69: 1579-86.

Brake MK, Jewer K, Flowerdew G, Cavanagh JP, Cron C, Hong P. Tympanocentesis results of a Canadian pediatric myringotomy population, 2008 to 2010. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 41: 282-7.

Bulut Y, Güven M, Otlu B, Yenisehirli G, Aladag I, Eyibilen A, Dogru S. Acute otitis media and respiratory viruses. Eur J Pediatr. 2007; 166: 223-8.

Cantrell HF, Lombardy EE, Duncanson FP, Katz E, Barone JS. Declining susceptibility to neomycin and polymyxin B of pathogens recovered in otitis externa clinical trials. South Med J. 2004; 97: 465-71.

Conrad A, Kolodziej H, Schulz V *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630): registration confirms efficacy and safety. Wien Med Wochenschr. 2007; 157: 331-336.

Ciuman RR. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269: 389-97.

Ernstson S, Sundberg L. Erythromycin in the treatment of otitis media with effusion (OME). J Laryngol Otol. 1984; 98: 767-9.

Hedrick JA, Sher LD, Schwartz RH, Pierce P. Cefprozil versus high-dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. Clin Ther. 2001; 23: 193-204.

Heinrich J, Raghuyamshi VS. Air pollution and otitis media: a review of evidence from epidemiologic studies. Curr Allergy Asthma Rep. 2004; 4: 302-9.

Johnson CE, Carlin SA, Super DM, Rehmus JM, Roberts DG, Christopher NC, Whitwell JK, Shurin PA. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media. J Pediatr. 1991; 119: 117-22.

Kolodziej H, Schulz V Umckaloabo. Deutsche Apotheker Zeitung. 2003; 143: 55-64.

Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo controlled trial. Phytomedicine. 2003; 10: 7-17

Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. Phytomedicine. 2007; 14: 69-73.

Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 911-6.

Pichichero ME, Casey JR. Comparison of study designs for acute otitis media trials. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008; 72: 737-50.

Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet. 2004; 363: 564-73.

Roland PS, Younis R, Wall GM. A comparison of ciprofloxacin/dexamethasone withneomycin/polymyxin/hydrocortisone for otitis externa pain. Adv Ther. 2007; 24: 671-5.

Sanchez TG, Rocha CB. Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: review article. Clinics (São Paulo). 2011; 66: 1089-94.

Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, Carleton ST, Korgenski K, Sheng X, Pavia AT, Byington CL. Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32: 314-9.

Stoker F, Durh MB, Edin FRCS. The use of bismuth and iodoform in the treatment of chronic suppurative otitis media. The Lancet. 1919; 194: 200-1.

CAPÍTULO

12

CERA COMPACTADA NO OUVIDO

12.1 - CONCEITO

A cera do ouvido (cerume) é uma substância oleosa natural que repele umidade. É produzida no terço exterior do canal auditivo, sendo composta por secreções sebáceas e células da pele. Exerce função protetora, ou seja, remoção de pequenas partículas estranhas (por exemplo, poeira), do canal auditivo. Isto é conseguido por pelos ciliares. Devido ao pH ácido a cera tem efeito contra microorganismos como *Pseudomonas sp*.

12.1.1 - ANATOMIA

O canal auditivo externo é de aproximadamente 2,5 cm de comprimento (figura 1.11). O terço lateral é uma estrutura fibrosa densa e cartilaginosa elástica a qual uma pele fina está conectada. Os dois terços mediais é osso forrado com pele fina. O canal auditivo externo termina na membrana timpânica. A pele do canal contém cabelo, glândulas sebáceas, e ceruminosas, as quais secretam uma substância marrom tipo cera chamada cerume (cera de ouvido). Um mecanismo de auto-limpeza do ouvido move células velhas da pele e cerume para a parte externa da orelha. Anterior ao canal auditivo externo está a articulação temporomandibular. A cabeça da mandíbula pode ser sentida, colocando a ponta do dedo no canal auditivo externo, enquanto o paciente abre e fecha a boca.

12.2 - SINTOMAS

Muitas vezes tem início súbito depois de “limpar” os ouvidos. A limpeza acaba contribuindo para a compactação da cera. Os sintomas são: diminuição da audição, desconforto e zumbido ou tinido (ocorre ocasionalmente). Raramente os pacientes se queixam de dor, a menos que a cera esteja pressionando o tímpano.

12.3 - INFORMAÇÃO QUE O FARMACÊUTICO DEVE PASSAR AO PACIENTE:

A cera é uma substância fisiológica normal, que tem um papel importante na proteção do canal auditivo. O canal auditivo é um sistema de auto-limpeza. Por este motivo, não se deve usar cotonetes diariamente, pois a cera pode ser empurrada para dentro e tornar-se compactada.

A cera de ouvido precisa ser removida se:

a) Compromete a audição;

b) Interfere com aparelhos auditivos;

c) Necessária uma visão adequada do tímpano;

d) Cerume forma uma “barragem” e evita a saída de água do ouvido

Avaliar se o paciente for criança e estiver sentindo dor, ocorrendo saída de cera do ouvido. Perguntar se foi feita cirurgia mastóide anterior e se houve perfuração do tímpano.

12.4 - TRATAMENTO PRIMÁRIO

• Existe alguma evidência que solução de bicarbonato de sódio (5%) pode ser particularmente eficaz na desintegração de cera de ouvido (Clegg et al., 2010; Burton & Dorée, 2003).

• Um remédio caseiro simples é o azeite (óleo de oliva), morno e vertido no ouvido com um conta-gotas (Clegg et al., 2010).

• Gotas auriculares para amaciar a cera do ouvido (ceruminolíticos) podem ser utilizadas como o único tratamento em casos simples ou brandos.

• Em casos mais graves, o uso de gotas auriculares contendo ceruminolíticos durante 4 a 5 dias. Se o problema persistir, enviar o paciente para o otorrinolaringologista fazer uma limpeza.

• Existem muitas preparações diferentes no mercado, nenhum com qualquer vantagem clínica clara em comparação com as outras.

• As preparações que contêm solventes orgânicos são particularmente propensas a causar irritação e inflamação do canal auditivo externo e devem ser evitadas.

FÓRMULA PATENTEADA PARA DISSOLVER CERUME (Burkhart & Burkhart, 2002):

De acordo com a patente americana US Patent 6417179B1 uma solução é preparada dissolvendo desoxicolato de sódio a 2% (por peso da solução) em água, e adição de fosfato dissódico e cloreto de sódio à solução em quantidades suficientes para proporcionar um pH de cerca de 8,5. Após duas a cinco horas, aproximadamente metade da cera do ouvido é dissolvida. O exame microscópico da suspensão revela apenas células mortas flutuantes e nenhuma outra partícula na solução amarela.

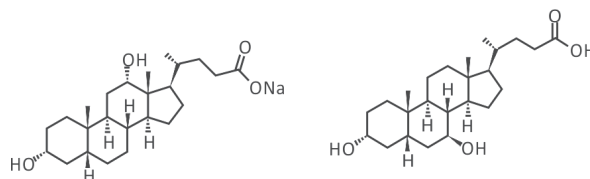



Figura 1.12 - comparação de estruturas químicas entre desoxicolato de sódio e ácido ursodesoxicólico (Ursacol® usado para pedra na vesícula). A diferença está na posição de uma hidroxila.

SOLUÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO

Gotas auriculares de bicarbonato de sódio a 5% usadas para amolecer a cera de ouvido compactada.

Se o paciente tiver que preparar a solução em casa, o farmacêutico deve orientar o seguinte: Usar 120 ml de água morna (meio copo de água) mais uma colher de bicarbonato de sódio. Espere a dissolução completa do bicarbonato de sódio. Deixar a solução esfriar à temperatura ambiente para depois usá-la, com o auxílio de um conta-gotas.

Prescrever três ou quatro gotas, duas vezes por dia, durante 3 a 5 dias. Cada vez que usar as gotas, deixar a solução permanecer no ouvido durante 5 a 10 minutos.

Se os sintomas não melhorarem depois de cinco dias, encaminhar o paciente para o médico especialista.

ÁLCOOIS:

Vários álcoois podem ser usados para amolecer a cera compactada. Um deles é o álcool isopropílico 70% (Silverstein et al., 2012). Soluções contendo misturas de um ou mais álcoois (glicerol, álcool etílico, carbonato de potássio e clorobutanol, fenol e álcool etílico) foram comparadas por Caballero e colaboradores (2009).

HIDROXIQUINOLINA E TRIETANOLAMINA

Composição: Trietanolamina e Borato de 8-hidroxiquinolina (Cerumin®). A trietanolamina

possui a propriedade de saponificar facilmente gorduras e ceras. O borato de 8-hidroxiquinolina atua como fungistático e desinfetante. Pingar 5 gotas no ouvido, 3 vezes ao dia. A aplicação deve ser feita com o paciente deitado e com o ouvido afetado para cima. Esta posição deve ser mantida por 5 minutos para facilitar a penetração do medicamento. Isto está na bula do medicamento.

REMOÇÃO DA CERA COM SERINGA

• Remoção de cera compactada no ouvido pode ser feita com auxílio de uma seringa.

• A pressão mais baixa possível deve ser usada.

• Deve ser evitada se:

– Suspeita ou certeza de tímpano perfurado;

– Existe um histórico de cirurgia mastoide ou doença crônica no ouvido médio;

– Surdez unilateral;

– Histórico de otite externa recorrente ou tinido.

Existe um kit comercial para remoção de cera compactada chamado Kyrosol®.

Figura 2.12 - Gotas para remoção de cera compactada.

Figura 3.12 - Otoscópio.

Figura 4.12 - Exame feito com otoscópio.

Figura 5.12 - Kit para lavagem auricular.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Burkhart CG, Burkhart CN. Ear wax solution. 2002; US Patent 6417179B1.

Burton MJ, Doree C. Ear drops for the removal of ear wax. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21: CD004326.

Caballero M, Navarrete P, Prades E, Domenech J, Bernal-Sprekelsen M. Randomized, placebo-controlled evaluation of chlorobutanol, potassium carbonate, and irrigation in cerumen removal. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009; 118: 552-5.

Clegg AJ, Loveman E, Gospodarevskaya E, Harris P, Bird A, Bryant J, Scott DA, Davidson P, Little P, Coppin R. The safety and effectiveness of different methods of earwax removal: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010; 14: 1-192.

Silverstein H, Wycherly BJ, Alameda Y, Van Ess MJ. A prospective study to evaluate the efficacy of isopropyl alcohol irrigations to prevent cerumen impaction. Ear Nose Throat J. 2012; 91: E25-8.

CAPÍTULO
13

AFTAS
LESÕES ULCERATIVAS DA CAVIDADE ORAL

13.1 - CONCEITO

A palavra "afta" é derivada da palavra grega "aphtha" que significa "ulceração" (Preeti et al., 2011). Afta é um tipo de úlcera ou ulceração, chamada também de úlcera oral ou bucal. Ela é uma ferida aberta na boca ou, raramente, uma ruptura na membrana mucosa ou epitélio nos lábios ou em torno da boca. Aftas são feridas dolorosas, temporárias, que podem ocorrer em qualquer lugar da boca: lábios, bochechas, língua e na base das gengivas (Brocklehurst et al., 2012; Jurge et al., 2006; Preeti et al., 2011; Woo & Sonis, 1996).

Figura 1.13 - Ulcerações bucais (aftas).

13.2 - ANATOMIA

A cavidade oral compreende: lábios, dentes, gengiva, membrana mucosa oral, palato, língua e tecidos linfoides.

13.3 - TIPOS DE AFTAS

Eistem três formas de úlceras provocadas por afta: menor, maior e herpetiforme.

13.3.1 - AFTA MENOR

É a forma mais comum encontrada, constituindo 80% das lesões. São também conhecidas como "aftas de Miculiz" ou "úlceras aftosas leves". Têm forma redonda ou oval (sendo rasa), medindo em torno de 8 a 10 mm (menos de 1 cm). Aparece um conjunto de até 5 úlceras com membranas de cor variando do cinza ao amarelo. São dolorosas e levam de 10 a 14 dias para serem curadas, não ocorrendo o aparecimento de cicatrizes e localizam-se na cavidade oral anterior. Aparecem duas a três vezes por ano. Possui estágio pródromo (fenômeno clínico que revela o início de uma doença). Pode ser curada com o uso de

esteroides (prednisona, prednisolona, etc.) (Preeti et al., 2011).

Figura 2.13 - Aftas menores ao redor da úvula. Foto gentilmente cedida por Rudolf Schreier (Alemanha).

13.3.2 - AFTA MAIOR

Úlceras medindo de 1 a 3cm, profundas e com aspecto irregular, afetando 10 a 15% dos pacientes. São também conhecidas como “doença de Sutton”. Aparecem de 1 a 10 úlceras que são bem dolorosas. Uma das características é a deglutição dolorosa (odinofagia). Leva de 4 a 6 semanas (ou mais) para serem curadas, ocorrendo ou não a formação de cicatrizes extensas e distorcidas. As úlceras têm o aspecto de crateras profundas e localizam-se nos lábios, palato mole e garganta. Mucosa mastigatória, como dorso da língua ou gengiva, pode ser ocasionalmente envolvida (Cawson, 2008). Quando uma úlcera desaparece e outra começa, deve-se pensar em estresse crônico, imunossupressão ou HIV. É recomendado o uso de esteroides e biópsia.

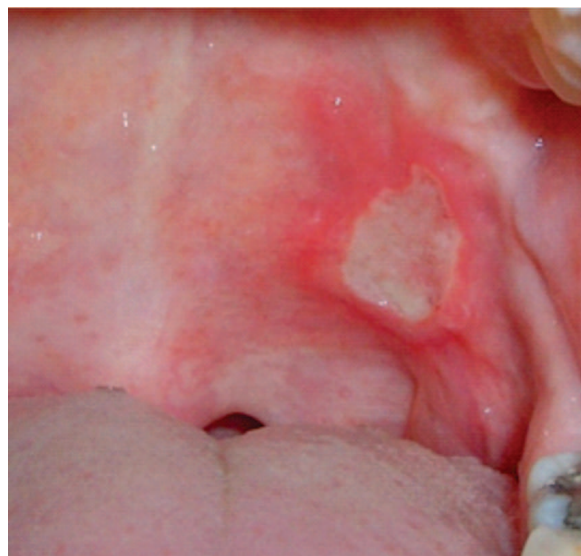



Figura 3.13 - Afta maior. Foto gentilmente cedida por Ryan Fransen (Inglaterra).

13.3.3 - AFTA HERPETIFORME

É incomum. Apresenta com grupos de até 100 úlceras muito pequenas (2 a 3mm de diâmetro). Localizam-se em qualquer lugar da cavidade oral. Levam de 10 a 14 dias para serem curadas. Apesar do nome, não tem nenhuma conexão com o vírus de herpes (Scully & Porter, 1989).

Figura 4.13 - Afta herpetiforme na língua de um paciente. Foto gentilmente cedida por Prochoma.

13.4 - EPIDEMIOLOGIA

Afta é uma lesão bucal muito comum. Estudos epidemiológicos mostram uma prevalência média de 15% a 30%. Úlceras na boca são mais comum em mulheres e, principalmente, aquelas com menos de 45 anos.

A frequência de úlceras bucais varia de menos de 4 episódios por ano (85% de todos os casos), para mais de um episódio por mês (10% de todos os casos), incluindo as pessoas que sofrem de estomatite aftosa recorrente contínua.

A palavra "estomatite" vem do grego "stoma", que significa "boca" + a terminação "ite" para designar inflamação, ou seja, "inflamação da boca". Estomatite é a inflamação do revestimento de qualquer uma das estruturas de tecidos moles da boca (que podem envolver as bochechas, língua, lábios gengivas e teto ou assoalho da boca). É geralmente uma condição dolorosa, associada com vermelhidão, inchaço e sangramento ocasional da área afetada. Mau hálito (halitose) também pode acompanhar a doença.

13.5 - ETIOLOGIA

A afta pode ter as seguintes origens: trauma (danos físicos), lesões químicas (ácido, álcali), lesões físicas (térmica, elétrica), infecção (vírus, bactérias, fungos, protozoários), autoimunidade, fumo, imunodeficiência, alergia, medicamentos e dieta (alteração da flora intestinal, ingestão de pimenta, deficiências de vitaminas e minerais, etc...), doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus.

13.4.1 - AFTAS DE ORIGEM TRAUMÁTICA

Trauma mecânico (agudo ou crônico: morder a própria língua ou bochecha, aparelho ortodôntico, dentadura, pontes móveis, etc..)

13.4.1.1 – CAUSAS

A causa mais comum é morder a própria bochecha ou a língua ou uso de aparelhos ortodônticos, encaixe da dentadura, dentes muito amolados (por desgastes), comida ácida ou excessivamente salgada, dentaduras mal ajustadas, escova de dentes.

Trauma agudo: uma única úlcera. Se identificada a origem do problema, a afta deve regredir ou curar (desde que a causa seja removida).

13.4.1.2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS AFTAS DE ORIGEM TRAUMÁTICA:

• Elas são clinicamente diversificadas, mas geralmente aparecem como uma única úlcera dolorosa, com uma superfície vermelha ou branco-amarelada suave e um halo eritematoso fino;

• Elas são, geralmente, suaves à palpação, e curam sem cicatriz dentro de 6-10 dias, espontaneamente ou após a remoção da causa;

• No entanto, úlceras traumáticas crônicas podem clinicamente imitar um carcinoma;

• A língua, lábios e mucosa bucal são os locais de predileção;

• O diagnóstico é baseado no histórico e características clínicas;

• No entanto, se uma úlcera persiste por mais de 10 a 12 dias, uma biópsia deve ser feita para descartar o câncer. Pedir ao paciente para procurar um dentista para realização de exames adicionais e uma biópsia (Jurge et al., 2006; Wray et al., 1981).

13.5.2 - AFTAS PROVOCADAS POR INJÚRIA QUÍMICA

Produtos químicos (como o ácido acetilsalicílico ou álcool) podem entrar em contato com a mucosa oral e provocar necrose do tecido que se desprende e cria uma superfície ulcerada (afta).

13.5.3 - AFTAS PROVOCADAS POR LESÃO FÍSICA (ELETRICIDADE)

Queimaduras elétricas na boca são causadas quando uma criança morde um cabo elétrico “vivo”, mal ligado, ou chupa a extremidade “fêmea” de um cabo de extensão que está plugado na eletricidade. A grande maioria dos pacientes tem menos de três anos de idade.

13.5.4 - AFTAS DE ORIGEM INFECCIOSA (VÍRUS)

13.5.4.1 – ESTOMATITE HERPÉTICA

Estomatite herpética é uma infecção viral, comum em crianças, que provoca úlceras bucais e inflamação na boca e garganta, causando grande desconforto e dor.

13.5.4.2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

a) Bolhas na boca, muitas vezes na língua, bochechas, palato, gengivas. Caracteriza-se por borda de cor vermelha e de pele normal ao redor;

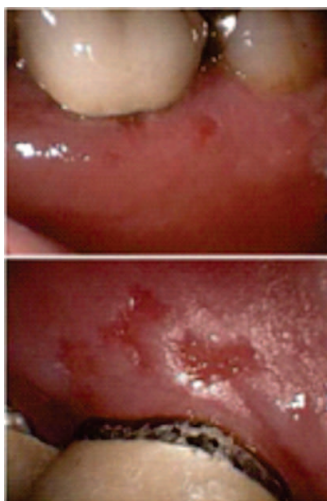



Figura 5.13 - Herpes gengivalis.

b) Diminuição da ingestão de alimentos, mesmo se o paciente está com fome;

c) Dificuldade em engolir (disfagia);

d) Paciente fica babando;

e) Febre (muitas vezes elevada - por volta de 40°C) pode ocorrer por 1 a 2 dias antes das bolhas e úlceras aparecem;

f) Irritabilidade;

g) dor na boca;

h) gengivas inchadas;

i) Ulcerações ou úlceras bucais, muitas vezes sobre a língua ou bochechas. As úlceras se formam após as bolhas estourarem (o que também facilita a propagação do vírus).

13.5.4.3 – CAUSAS:

Estomatite herpética é uma doença viral contagiosa causada por *Herpes virus hominis* (também conhecido como vírus de herpes simples, ou *herpes simplex vírus* ou *HSV-1*). Ele é visto, principalmente, em crianças pequenas. Esta condição é, provavelmente, a primeira exposição de uma criança ao vírus de herpes.

Um membro adulto da família pode ter uma afta na época em que a criança desenvolve estomatite herpética. Mas, provavelmente, nenhuma origem para a infecção vai ser descoberta (Faden, 2006).

13.5.4.4 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Faringite estreptocócica - não envolve os lábios ou tecido perioral e as vesículas não precedem as úlceras;

Eritema multiforme (ou eritema polimorfus) - úlceras são maiores, geralmente sem uma fase vesicular e são menos propensas a afetar a gengiva;

Estomatite provocada por afta (lesões não se multiplicam);

Na estomatite herpética, as lesões se multiplicam. A localização gengival e palatal é indicativa de infecção por vírus de herpes. Além disso, as aftas geralmente são localizadas apenas na mucosa não queratinada, como o assoalho da boca, mucosas alveolares e bucais.

13.6 - FATORES PREDISPONENTES

13.6.1 - MEDICAMENTOS

Certos medicamentos estão associados com o desenvolvimento de aftas recorrentes: captopril, sais de ouro, fenobarbital, hipoclorito de sódio, nicorandil, fenindiona. Anti-inflamatórios não esteroidais como diclofenaco, piroxicam, ácido propiônico também podem causar ulcerações similares a aftas recorrentes (Natah et al., 2004).

13.6.2 - ESTRESSE

Foi proposto que o estresse pode induzir trauma aos tecidos moles bucais por hábitos parafuncionais como, por exemplo, morder acidentalmente lábio ou bochecha. Um estudo científico, realizado no Hospital das Clínicas da USP, sugere que o estresse psicológico pode atuar como um fator desencadeante de aftas bucais em pacientes suscetíveis (Gallo et al., 2009).

13.6.3 - GENÉTICA

A predisposição genética para o desenvolvimento de úlceras aftosas é fortemente sugerido quando os pacientes têm um histórico familiar, e estes indivíduos desenvolvem aftas de natureza mais grave. Esta predisposição varia de acordo com origens raciais e étnicas (Scully and Porter, 2008).

13.6.4 - DEFICIÊNCIAS HEMATÍNICAS

As deficiências de ferro, vitamina B12 e ácido fólico predispõe o desenvolvimento de aftas. Estudo científico mostrou que estas deficiências são duas vezes mais comuns nos indivíduos com afta, do que aqueles que tomaram suplementação destas vitaminas e do mineral (Preeti et al., 2011).

13.6.5 - ENTEROPATIA SENSÍVEL AO GLÚTEN/DOENÇA CELÍACA, DOENÇA INFLAMATÓRIA DO INTESTINO

Enteropatia Sensível ao Glúten (ESG) é uma doença inflamatória auto-imune do intestino delgado, que é precipitada pela ingestão de glúten (uma proteína do trigo) em indivíduos susceptíveis. É caracterizada por desnutrição grave, anemia, dor abdominal, diarreia, aftas, glossite e estomatite. Aftas recorrentes pode ser a única manifestação da doença. O uso de dieta isenta de glúten na redução das aftas é considerada incerta. Tem sido sugerido que a avaliação de doença celíaca pode ser apropriada para pacientes com aftas recorrentes (Shakeri et al., 2009). As doenças inflamatórias do intestino, como a doença de Crohn e colite ulcerativa podem apresentar-se com ulceração similar à afta (Jurge et al., 2006).

13.7 - DIAGNÓSTICO DAS AFTAS

É feito através do exame visual. Deve ser feito histórico evolutivo do quadro. E se possível, análise histopatológica através de biópsia.

13.7.1 - FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO:

HISTÓRICO DO PACIENTE (anamnese):

Há quanto tempo você tem afta?

Quantas aftas você tem?

É ou são dolorosa(s)?

Você pode relacioná-las com qualquer trauma, alimentos quentes ou outros fatores?

É a primeira vez, ou você já teve antes? Se já teve, quando foi a primeira vez que teve?

Onde elas estão localizadas na boca (céu da boca, língua, bochecha, etc..)?

Elas começam como uma ferida ou como uma vesícula/bolha?

Você tem algo similar em outra parte do corpo?

Você almoça, na maioria das vezes, em casa ou em restaurantes? Come muita comida picante ou frituras ou comida ácida?

Alérgico(a) a algum alimento ou doce (chocolate, balas, etc...)?

Fumante?

É uma pessoa nervosa ou muito preocupada?

Usa dentadura ou próteses móveis ou aparelhos ortodônticos?

13.7.2 - GUIA PASSO-A-PASSO PARA FAZER O EXAME DA CAVIDADE ORAL:

O que precisa ser verificado: local, número de aftas, tamanho, forma, base e a borda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL BASEADO NO HISTÓRICO DO PACIENTE:

1) HÁ QUANTO TEMPO VOCÊ TEM AFTA?

AFTA AGUDA

Se a resposta for "tenho há pouco tempo (desde semana passada ou há alguns dias)" – então, ela é aguda.

Trauma agudo (afta simples, pode identificar a causa, e deve melhorar após a remoção do problema);

Infecção viral (múltiplas aftas, com sintomas associados, por exemplo, febre);

Doença mediada pelo sistema imune (eritema multiforme ou eritema polimorfus).

AFTA CRÔNICA

Se a resposta for "tenho há muito tempo" – então, ela é crônica. Pode ter origem em um trauma crônico (uso de dentadura, aparelho ortodôntico, pontes móveis). Se a causa for algo simples deste tipo, então deve melhorar após a remoção da origem do problema. Neste caso, enviar o paciente a um dentista que possa consertar o uso do aparelho.

Quando apresenta malignidade, a afta é simples e indolor. Enviar o paciente a um dentista para que possa ser feito um exame mais detalhado ou uma possível biópsia.

Em caso de tuberculose: apresenta uma afta única na língua ou palato, com sintomas associados, como por exemplo, tosse crônica;

Penfigoide da membrana mucosa (múltiplas úlceras afetam principalmente gengiva. Bolhas cheias de sangue);

Sífilis primária ou terciária pode apresentar ulcerações na cavidade bucal.

2) QUANTAS AFTAS VOCÊ TEM?

Se a resposta for "uma única afta". Ela pode ter as seguintes origens: traumática (uso de dentadura, aparelho ortodôntico, pontes móveis, etc...), sífilis primária ou terciária, tuberculose ou malignidade.

Se a resposta for "várias aftas". Ela pode ter as seguintes origens: viral, doença mediada pelo sistema imune (eritema polimorfo ou multiforme).

3) A AFTA É DOLOROSA?

SIM:

Causas agudas (trauma, viral, mediado pelo sistema imune);

NÃO:

Causas crônicas (trauma, tuberculose).

4) VOCÊ PODE RELACIONAR A AFTA À TRAUMA OU COMIDA QUENTE?

SIM:

Confirme afta traumática;

Remover a causa;

Reavaliar após 1 semana.

NÃO:

Procure por outras causas.

5) VOCÊ TEM ESTA ULCERAÇÃO EM OUTRA PARTE DO CORPO?

NÃO:

Deve ser algum problema bucal;

SIM: Onde?

Na pele: pode ser doença mucocutânea (eritema multiforme, líquen plano, pênfigo).

13.8 - TRATAMENTO

Terapêutica Sistêmica:

Controle hormonal e dietético. Melhorar a higiene oral e evitar alimentos condimentados. Deve ser evitado enxaguante bucal forte e ácido.

Tratamento com Levamisol: é um antihelmíntico e agente imunomodulador conhecido no mercado como Ascaridil®. Os cientistas Renoux & Renoux (1971) foram os primeiros a evidenciar seu efeito imunomodulador quando usado em baixas doses. O levamisol age como restaurador da função de células imunodeficientes (fagócitos, linfócitos T e linfócitos B). Este é um exemplo clássico de "medicamento de reciclagem", ou seja, um fármaco que tem o uso consagrado para uma doença, mas pode ser usado contra outras enfermidades diferentes.

Em doses altas, ou quando administrado por período prolongado, o levamisol tem efeito contrário: parece agir como imunossupressor (Arnold, 1976; Sampson & Lui, 1976).

Doses do levamisol (Ascaridil®) para tratamento de aftas (Miller et al., 1978):

Dose adulto:

✹ 50 mg de 8 / 8 horas por 3 dias consecutivos (por semana). Repetir na semana seguinte.

✹ 50 mg, por dia, durante 10 dias.

Dose Pediátrica:

✹ 3 mg / kg

ATENÇÃO: O levamisol (Ascaridil®) adulto tem concentração de 150mg e o pediátrico de 80mg. A dosagem acima recomendada para tratamento de aftas é 30mg menor do que o a apresentação pediátrica.

Estudo recente mostra que o levamisol não previne lesões de estomatite aftosa recorrente (Weckx et al., 2009).

Outros medicamentos ou suplementos para regredir ulcerações bucais: vitamina B6 e B12, magnésio, hortelã, salicilato de bismuto (Pepto-bismol®, Peptozil®).

Terapêutica Local:

1) Fazer enxague com bicarbonato de sódio e bochechos antissépticos com clorexidina ou benzidamina (Flogoral® – pastilhas ou solução) tem efeito anestésico e anti-inflamatório. Pode ser diluída 1:1 se a solução concentrada estiver ardendo;

2) Em casos muito dolorosos, usar anestésicos locais (benzocaína). Se a dor for extrema o uso de dextrometorfano, codeína ou mesmo morfina se faz necessário. Mostrar a escala de dor para o paciente;

3) Antibióticos como o subsalicilato de bismuto (é um OTC usado para problemas gástricos que tem o nome comercial de Peptozil® ou Peptobismol®) ou tetraciclina (retenção de receita);

4) Corticoides de uso local ou oral como prednisona (Meticorten® – 5mg) ou prednisolona (5mg) ou Colutóide®.

13.8.1 - TRATAMENTO - AFTA TRAUMÁTICA

Remoção dos fatores que causam o trauma;

Boa higiene da cavidade oral;

Anti-séptico por 7 a 10 dias;

Analgésicos, se for necessário;

Esteroides (ou corticoides) tópicos, podem ser utilizados por um curto período de tempo.

DIAGNÓSTICO ADICIONAL: enviar o paciente para um dentista para que seja realizada uma biópsia.

13.8.2 - TRATAMENTO - INJÚRIA QUÍMICA

Lavar a boca com muita água;

Analgésicos (por 3 a 5 dias);

Anti-sépticos (por 7 a 10 dias).

13.8.2 - TRATAMENTO - INJÚRIA FÍSICA (ELETRICIDADE)

O tratamento é conservador. Uso de anti-sépticos, antibióticos. Se residir em regiões com difícil acesso à receita médica para compra de antibióticos, prescrever suspensão de subsalicilato de bismuto (Peptozil® ou Peptobismol®) e analgésico (paracetamol). O subsalicilato de bismuto tem efeito antibiótico e não precisa de receita.

O tratamento cirúrgico só pode ser realizado após a cura completa da ulceração e depois do grau de deformidade funcional e / ou estético for estabelecido (geralmente 6 meses após a lesão).

13.8.3 - TRATAMENTO – INFECÇÃO POR VÍRUS

Uma boa higiene bucal;

Analgésico oral e/ou tópico;

Evitar comida quente ou pimenta;

Anti-sépticos;

Medicamentos antivirais da classe do acyclovir (fanciclovir e ganciclovir) – não tardar 48 horas!

Outro medicamento antiviral potente é o extrato alcóolico da planta *Pelargonium sidoides* (Kaloba®). Um estudo científico mostra efeito antiviral desta planta Sul Africana contra o vírus de herpes (Schnitzler et al., 2008). Outro estudo publicado, recentemente, sugere efeito antiviral do *P. sidoides* para combater, também, o HIV-1 (vírus da AIDS). O provável mecanismo de ação é o bloqueio da ligação de partículas de HIV-1 às células-alvo, protegendo-as contra a entrada do vírus e evitando a posterior propagação da infecção (Helfer et al., 2014). A vantagem deste último é o efeito colateral bem menor do que o acyclovir.

Posologia: Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia. Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias).

13.9 - OUTROS TIPOS DE AFTA

13.9.1 – LEUCOPLASIA ou LEUCOQUERATOSE

13.9.1.1 – CONCEITO

É uma condição onde áreas de queratose aparecem como manchas brancas aderentes sobre as membranas mucosas da cavidade oral.

13.9.1.2 – ETIOLOGIA

Trauma provocado por: mordida acidental da língua, bochecha; uso de aparelhos ortodônticos; uso de tabaco; consumo de álcool; sepse local; irritação local; deficiência de vitaminas; distúrbios endócrinos; sífilis; galvanismo dental; radiação (no caso de envolvimento do lábio).

13.9.1.3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Manchas brancas difusas na lateral da língua e bochechas. São indolores (figura 6.13). Pode variar de não palpáveis, áreas brancas levemente translúcidas para fissuradas papilomatosas, lesões espessas, endurecidas.

Superfície, muitas vezes, pode ter aparência amassada ou enrugada e ser áspera à palpação. Cor pode ser branca, cinza, branca-amarelada, ou mesmo cinza-amarronzada em pacientes com o uso frequente de tabaco. Lesão não pode ser limpa com gaze.

Figura 6. 13 - Paciente com leucoplasia na língua. Foto gentilmente cedida por Aitor III.

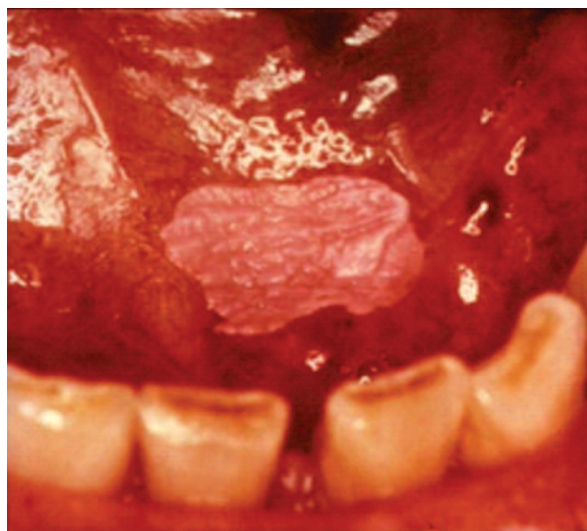



Figura 7.13 - Leucoplasia. Foto tirada de paciente no NIH (National Institute of Health) como parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos. Foi feita biópsia para estabelecer um diagnóstico.

Figura 8.13 - Danos causados por leucoplasia (manchas brancas). Leucoplasia são manchas na língua, na boca, ou no interior da bochecha, que ocorrem em resposta à irritação de longo prazo. Foto cedida gentilmente pelo National Cancer Institute (parte do National Institute of Health ou NIH).

13.9.1.4 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Queimadura por aspirina e candidíase – nestes casos, podem ser limpas com gaze.

13.9.1.5 – TRATAMENTO

Instruir o paciente parar com o tabaco e/ou álcool.

Encaminhar o paciente para o dentista com o objetivo de tratar as causas dentárias, tais como dentes brutos, superfície irregular da dentadura, ou obturações, ou então, realizar um diagnóstico adicional.

A remoção de manchas leucoplásicas é feita com o uso de um bisturi, laser ou com auxílio de “cryoprobe” (sonda extremamente fria que congela e destrói as células cancerosas).

13.9.2 - ESTOMATITE GANGRENOSA (ou NOMA)

13.9.2.1 – CONCEITO

Estomatite gangrenosa ou noma (deriva da palavra grega “nomein” que significa “devorar”),

também conhecida como “cancrum oris” é uma doença gangrenosa devastadora, que ataca crianças de 2 a 14 anos, principalmente, nos países subdesenvolvidos na África e Nordeste Brasileiro (em comunidades extremamente pobres).

13.9.2.2 – EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 100 mil crianças contraem a doença a cada ano. Sem tratamento adequado, a taxa de mortalidade é de 70 a 90%. A maioria das vítimas morre de fome porque a musculatura da mandíbula é literalmente “comida” e eles não podem mastigar. Outros morrem quando a infecção se espalha.

Figura 9.13 - Desenho à esquerda mostrando uma criança com parte do rosto destruído por noma ou cancrum oris (estomatite gangrenosa). Foto à direita mostrando um paciente com parte da boca destruída pela estomatite gangrenosa (Brian L. Fisher, California Academy of Sciences; Tonna et al., 2010)

13.9.2.3 – ETIOLOGIA

Os principais microorganismos envolvidos na doença são:

- *Fusobacterium necrophorum*
- *Prevotella intermedia*
- *Borrelia vincentii*
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Tannerella forsynthesis*
- *Treponema denticola*
- *Staphylococcus aureus*

Os fatores predisponentes relatados incluem:

Desnutrição ou desidratação;

Falta de higiene bucal;

Saneamento deficiente;

Água não potável;

Proximidade com animais domésticos e gado não vacinado;

Doenças recentes;

Transtorno de imunodeficiência, incluindo AIDS.

13.9.2.4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNIC AS

Destrói rapidamente os tecidos da face, especialmente, boca, bochecha e nariz. Pode ser fatal depois de apenas algumas semanas. A doença começa na gengiva, como uma pequena vesícula ou úlcera que rapidamente torna-se necrótica e se dissemina, estendendo para fora (lábios e bochechas). A doença produz destruição extensa da boca, bochecha e da face, desfigurando o paciente e provocando morte (figura 9.13).

Os primeiros sintomas da noma incluem dor oral, bochecha inchada e macia, um corrimento purulento oral e odor fétido na boca da criança afetada, inchaço dos gânglios linfáticos regionais, anorexia, descoloração cinza-preta da pele na área afetada.

Os efeitos de longo prazo dependem em grande parte dos locais anatômicos da lesão, a extensão e gravidade da destruição dos tecidos, do estágio de desenvolvimento da dentição e do esqueleto facial antes do início da doença.

13.9.2.5 – TRATAMENTO

O tratamento visa acabar com a infecção aguda e deve também corrigir os déficits subjacentes em nutrição e hidratação. Hidratação de fluído (via sonda nasogástrica ou por via intravenosa em casos de incontinência oral incapacitante), correção de distúrbios eletrolíticos, suporte nutricional, suplementação de vitaminas. A progressão da doença pode ser interrompida com a utilização de antibióticos e melhorando a nutrição (Adolph et al., 1996).

Soluções simples e baratas são reconhecidas cientificamente para o tratamento e cura da estomatite gangrenosa. Depois de usar uma solução de desinfecção para purificar a parte gangrenosa, a aplicação tópica de subnitrato de bismuto, a cada três horas, diminui o mau cheiro, inibe o progresso da gangrena, e acelera a cicatrização.

Se caso o *Fusobacterium necrophorum* estiver resistente a claritromicina, adicionar solução de subsalicilato de bismuto (Peptozil® ou Peptobismol®) e levofloxacino.

Os efeitos físicos são permanentes e podem exigir cirurgia plástica reconstrutiva para reparar a área afetada. Reconstrução da face é, geralmente, muito difícil e deve ser adiada até que ocorra a cura total (cerca de um ano após a intervenção inicial). Os pacientes tratados ou não, podem morrer por causa da doença subjacente, resposta inflamatória sistêmica, desnutrição secundária à incontinência oral, pneumonia por aspiração, ou septicemia (Tempest, 1966; Masipa et al, 2013.).

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Adolph HP, Yugueros P, Woods JE. Noma: a review. Ann Plast Surg. 1996; 37: 657–68.

Arnold HL Jr. Immunotherapy with levamisole. N Engl Med. 1976; 294: 447.

Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, Walsh T, Riley P, Yates JM. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane Database Syst Rev. 2012: 12; 9: CD005411.

Cawson RA, Odell EW. Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Faden H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children. Pediatr Emerg Care. 2006; 22: 268-9.

Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics (Sao Paulo). 2009; 64: 645-8.

Helfer M, Koppensteiner H, Schneider M, Rebensburg S, Forcisi S, Müller C, Schmitt-Kopplin P, Schindler M, Brack-Werner R. The Root Extract of the Medicinal Plant *Pelargonium sidoides* a Potent HIV-1 Attachment Inhibitor. PLoS One. 2014; 9: e87487.

Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2006; 12: 1-21.

Masipa JN, Baloyi AM, Khammissa RA, Altini M, Lemmer J, Feller L. Noma (cancrum oris): a report of a case in a young AIDS patient with a review of the pathogenesis. Head Neck Pathol. 2013; 7: 188-92.

Miller MF, Silvert ME, Laster LL, Green P, Ship II. Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis. A double-blind clinical trial. J Oral Pathol. 1978; 7: 387-92.

Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33: 221-34.

Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol. 2011; 15: 252-6.

Sampson D, Lui A. The effect of levamisole on cell-mediated immunity and suppressor cell function. Cancer Res. 1976; 36: 952-5.

Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC, Carle R, Reichling J. Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. Phytomedicine. 2008; 15: 1108-16.

Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. J Oral Pathol Med. 1989; 18: 21-7.

Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008; 46: 198-206.

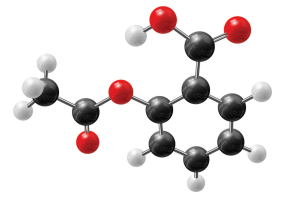
Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, Karakani AM,Malekzadeh R, Shahram F. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. BMC Gastroenterol. 2009; 9: 44.

Tempest MN. Cancrum oris. Br J Surg. 1996; 53: 949–69.

Tonna JE, Lewin MR, Mensh B. A Case and Review of Noma. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4: e869.

Weckx LL, Hirata CH, Abreu MA, Fillizolla VC, Silva OM. Levamisole does not prevent lesions of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55: 132-8.

Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc. 1996; 127: 1202-13.

Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. Br Med J (Clin Res Ed). 1981; 283: 1569-70.

CAPÍTULO

14

TONSILITE (AMIGDALITE) E FARINGITE ou FARINGOAMIGDALITE

14.A – TONSILITE (AMIGDALITE)

14.A.1 – CONCEITO DE TONSILITE

Tonsilite (popularmente conhecida como **amigdalite ou dor de garganta**) é uma inflamação nas tonsilas palatinas (popularmente chamadas de amígdalas), que pode ter diversas origens, como uma infecção por estreptococos ou uma infecção viral (Sidell & Shapiro, 2012).

Quando bacteriana (ou seja: causada por bactérias), poderá haver uma inflamação das tonsilas e a formação de placas de pus nas mesmas.

TONSILITE / FARINGITE

Em geral, a tonsilite vem acompanhada por inflamação na faringe (faringite).

14.A.2 – ANATOMIA (TONSILAS)

As tonsilas palatinas são um componente do anel de Waldeyer, uma matriz circular de tecido linfoide secundário na orofaringe que fornece vigilância imunológica e produz imunoglobulina. As amígdalas linguais, adenoides e tonsilas palatinas compõem este anel, e as tonsilas palatinas são o maior dos três grupos de tecidos (Brodsky & Poje, 2006; Hafeez et al., 2009; Wiatrak & Woolley, 2005).

A tonsila tem duas superfícies: medial e lateral. Superfície medial é coberta por epitélio escamoso e apresenta de **15 a 20 criptas** (reentrâncias nas amígdalas), geralmente conectadas com restos epiteliais e de bactérias (figura 1.14).

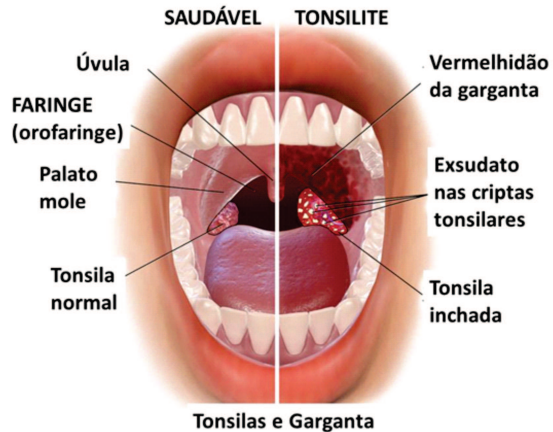



Figura 1.14. Ilustração mostrando tonsilas saudáveis à esquerda e inflamadas (tonsilite) à direita. Imagem gentilmente cedida por Bruce Blaus. Exsudatos – substância (constituída de líquido, células, fragmentos celulares), resultante de processo inflamatório, que escorre para fora a partir de poros (neste caso, a partir das criptas tonsilares).

14.A.3 - ETIOLOGIA

Streptococcus pyogenes (ou estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield) é a espécie bacteriana mais frequentemente associada à etiologia de infecções primárias das tonsilas e faringe (Cunningham, 2000; Scalabrin et al., 2003; Sidell & Shapiro, 2012) (figura 7.14). Espalha por contato próximo e através do ar, em áreas cheias de pessoas (aviões, ônibus, escola, acampamento militar, cinemas, etc...).

Outros microorganismos que podem estar envolvidos são:

Staphylococcus sp;
Haemophilus influenzae;
Pneumococo.

O papel desempenhado por vírus na tonsilite aguda é desconhecido.

14.A.4 - EPIDEMIOLOGIA

Tonsilite causada por estreptococo:

Ocorre em qualquer faixa etária, porém é mais comum em crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos e mais frequente entre pessoas de classe socio-econômica mais baixa (Bisno et al., 1997). É sazonal, ocorrendo com maior frequência no inverno e primavera. Período de incubação de 12 a 24 horas (Scalabrin et al., 2003).

Pode ocorrer, secundariamente, como um resultado de infecção das vias aéreas superiores após infecção viral.

14.A.5 - FISIOPATOLOGIA

O processo de inflamação originado dentro da tonsila é acompanhado por hiperemia e edema, com a conversão de folículos linfoides em pequenos abscessos que são descarregados nas criptas amigdalianas.

14.A.6 – TIPOS DE TONSILITE

14.A.6.1 – TONSILITE FOLICULAR

Quando o exsudato inflamatório é acumulado nas criptas tonsilares, estas se apresentam como múltiplos pontos brancos na superfície tonsilar inflamada dando origem ao quadro clínico de **tonsilite folicular**.

Figura 2.14: Tonsilite folicular. Nota-se o exsudato inflamatório acumulado nas criptas tonsilares (pontos brancos do lado esquerdo). Foto da direita gentilmente cedida por Michael Bladon.

Esta formação branca nas criptas tonsilares é chamada “cáseo” que contém muco acumulado, bactérias, ou outros detritos. Quando esta massa branca não se dissipa, ele pode calcificar e formar tonsilólitos (também conhecida como “cálculo tonsilar” ou “pedra na amígdala”).

14.A.6.2 – TONSILITE MEMBRANOSA

Algumas vezes a exsudação das criptas pode coalescer para formar uma membrana sobre a superfície da amígdala, dando origem ao quadro clínico da **tonsilite membranosa**.

Figura 3.14: Tonsilite membranosa. Foto da esquerda gentilmente cedida pelo Dr. James Heilman (University of British Columbia, Canada) e da direita por Salvanel (Itália).

14.A.6.3 – TONSILITE CATARRAL

Quando as tonsilas estão inflamadas, como parte da infecção generalizada da mucosa orofaríngea, é chamada tonsilite catarral.

Figura 4.14: Tonsilite catarral. Foto gentilmente cedida por Assianir (Itália).

14.A.6.4 – TONSILITE PARENQUIMATOSA

• Quando toda a tonsila é uniformemente congestionada e inchada é chamada de **amigdalite aguda parenquimatosa**

Figura 5.14: Tonsilite parenquimatosa. Foto gentilmente cedida por Pbeck.

Em termos práticos, os tipos de tonsilite existentes servem apenas para reconhecer quando a garganta está inflamada e o tratamento necessário a ser prescrito.

Tonsilite / Faringite viral

Rinite adicional, rouquidão, conjuntivite e tosse.

Faringite é acompanhada por conjuntivite em infecções de adenovírus

Vesículas orais, úlceras apontam presença de vírus

14.A.7 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

14.A.7.1 - SINTOMAS

Desconforto na garganta;
Disfagia (dificuldade de engolir);
Dor generalizada no corpo (dor muscular);
Fala grossa e otalgia (dor de ouvido);
Náusea, vômito;
Dor de cabeça, fadiga.

14.A.7.2 – SINAIS

Tonsilas inchadas congestionadas com exsudatos;
Gânglios linfáticos jugulodigástrico aumentados e macios;
Ausência de tosse;
Ausência de gotejamento nasal;
Ausência de rouquidão;
Febre > 38 °C .
Petéquias* palato mole.

*Petéquia - Cada uma das pequenas manchas vermelhas ou purpúreas, não salientes, que surgem na pele ou em membranas mucosas, devido às hemorragias intradérmicas ou submucosas. No seu curso evolutivo, essas manchas passam a azuis ou amarelas.

14.A.8 – DIAGNÓSTICO

14.A.8.1 – EXAME FÍSICO

As características do exame físico não são específicas ou únicas para o paciente com doença aguda das amígdalas. As tonsilas palatinas são facilmente visualizadas, na maioria dos casos, no paciente pediátrico usando um cataglosso para abaixar a língua. Em contraste, a tonsila palatina pode ser menos evidente no paciente adulto; no entanto, os pilares tonsilares devem permanecer visíveis. Existe um sistema de classificação que permite o clínico documentar o tamanho das tonsilas com algum grau de objetividade, quantificando o percentual da amígdala, que se situa fora da fossa tonsilar (Sidell & Shapiro, 2012).

14.A.8.2 – EXAME LABORATORIAL

• Teste de Detecção Rápida do Antígeno (RADT) ou Teste de Membrana Reativa é um teste de diagnóstico rápido que é muito utilizado para ajudar no diagnóstico de faringite bacteriana causada por estreptococos β-hemolítico do grupo A (SGA), às vezes chamado de faringite estreptocócica. No Brasil, tem o STREP A® (distribuído pela Interlab: www.interlabdist.com.br). Se o resultado for negativo, é necessário fazer esfregaço;

• Esfregaço de garganta (padrão ouro);

• Esfregaço de sangue periférico (ou esfregaço de sangue);

• Contagem de glóbulos brancos.

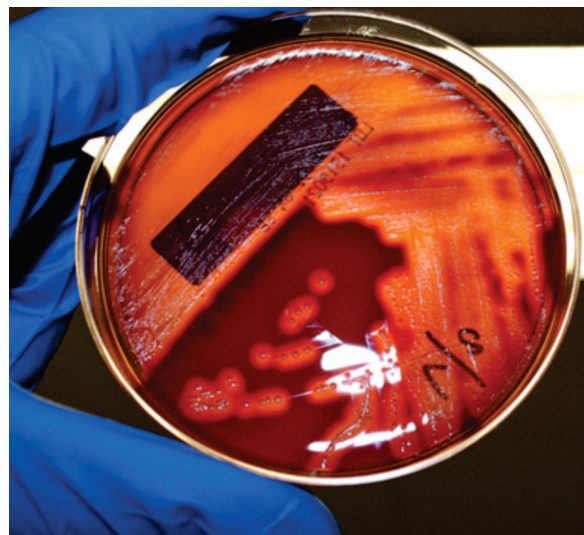



Figura 6.14: *Streptococcus pyogenes em ágar-sangue.* Foto gentilmente cedida por Micronerdbox.

Figura 7.14: *Streptococcus pyogenes* com aumento de 900X (foto gentilmente cedida pelo Centers for Disease Control and Prevention – CDC – Governo Federal dos Estados Unidos).

Cultura de esfregaço da garganta

• Procurar pelos seguintes patógenos:

• **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A;**

• *Corynebacterium diphteriae* (raro);

• *Neisseria gonorrhoeae* (raro).

• Se positivo para **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A** precisamos fazer antibiograma?

• Existe resistência à penicilina?

14.A.9 – TRATAMENTO

OBJETIVOS DO TRATAMENTO:

• Prevenção de complicações;

• Melhora sintomática;

• Erradicação da bactéria;

• Prevenção de contaminação;

• Redução do uso desnecessário de antibióticos.

Muitos tipos de antibióticos podem erradicar **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A** da faringe (será visto adiante – em faringite).

Iniciando o tratamento dentro de 9 dias (do início dos sinais e sintomas) é suficiente para prevenir a Febre Reumática Aguda

Febre Reumática Aguda é uma sequela de infecção na garganta (causada pela bactéria Estreptococo beta hemolítico do Grupo A de Lancefield) que não foi devidamente tratada. Pode se manifestar por volta de 7 a 15 dias depois de um episódio infeccioso de faringoamigdalite com febre e afetar o cérebro, as articulações, o tecido subcutâneo e o coração. A doença reumática do coração é uma sequela crônica da Febre Reumática Aguda, que é rara em países ricos, mas permanece nos países pobres e em desenvolvimento (Carapetis et al., 2005).

USO DE SUCRALFATO COMO ANALGÉSICO EM PÓS-TONSILECTOMIA

Cirurgia de remoção das amígdalas (amigdalectomia ou tonsilectomia) resulta em dores intensas tais como: dor de ouvido, dor de garganta, e trismo (espasmo prolongado dos músculos da mandíbula), até que o músculo exposto e inflamado torna-se coberto com mucosa regenerada. O sucralfato é utilizado para o tratamento e prevenção de úlcera duodenal. Tal medicamento (quatro vezes ao dia, durante 7-10 dias) também pode ser usado como analgésico pós-operatório neste tipo de cirurgia, que deixa duas grandes feridas ulceradas. Sucralfato pode ligar-se a essas feridas da mesma forma que faz com as úlceras pépticas, reduzindo significativamente a dor e o uso de analgésicos pós-amigdalectomia. (Freeman, 1992; Ozcan et ai, 1998; Siupsinskas, 2015).

B – FARINGITE

14.B.1 – CONCEITO DE FARINGITE

É a inflamação da membrana mucosa e da parte subjacente da faringe, sendo uma das causas mais comuns de ausência da escola ou do trabalho (Alcaide & Bisno, 2007).

14.B.2 – ANATOMIA (FARINGE)

É a cavidade musculomembranosa atrás das cavidades nasais, boca e laringe. Comunica com elas e com o esôfago.

• Composta de músculos esqueléticos revestida por membrana mucosa;

• Função digestiva e respiratória;

• Dividida em:

• Nasofaringe;

• Orofaringe;

• Hipofaringe (laringofaringe) (figura 8.14).

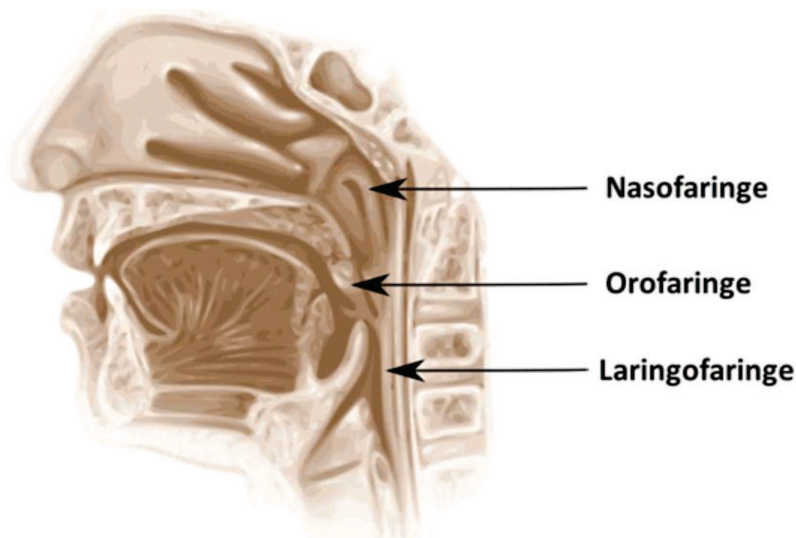



Figura 8.14: Anatomia da faringe. Ilustração gentilmente cedida pelo Governo Federal dos Estados Unidos.

14.B.3 - ETIOLOGIA

A maioria destas faringites é provocada por vírus.

Viral: rinovírus, adenovírus, EBV (Vírus Epstein-Barr), HSV (Herpes Simplex Virus), vírus da gripe. Envolvimento de outras membranas mucosas, ocorrendo rinorreia (coriza), espirros e tosse.

Bacteriana: causada por Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A. Exposição ao agente etiológico conhecido provoca febre alta, calafrios, dor de cabeça, dor abdominal. Adenopatia* cervical** dolorosa. Patógeno raro em crianças com menos de 2 anos (quase 100% das faringites tem origem viral nesta faixa etária).

Adenopatia* - designação comum às afecções dos gânglios linfáticos ou das glândulas.

Cervical** - relativo ao pescoço.

Outras causas: alergia, trauma, toxinas, neoplasia.

Fatores predisponentes: fumo (incluindo passivo)**, r**inossinusite**,** doença periodontal.

14.B.4 - EPIDEMIOLOGIA

É muito comum em crianças (pico 4 a 7 anos de idade).Afeta todas as raças e ambos os sexos de forma igual, estando associada à infecção das vias aéreas superiores. Em geral, quando ocorre infecção e consequente inflamação da faringe (faringite), as áreas próximas também são afetadas (tonsilas e laringe).

14.B.5 - FISIOPATOLOGIA

Vírus e/ou bactérias invadem diretamente a mucosa causando uma resposta local inflamatória.

Alguns vírus causam a inflamação da mucosa secundária pela secreção nasal.

IDADE x INFECÇÃO

Até os 3 anos de idade quase 100 % das faringites é de origem viral

De 5 a 15 anos de idade de 15 a 30 % das faringites são causada por **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A.**

Nos adultos, cerca de 10 % das faringites são causadas por **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A.**

14.B.6 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

14.B.6.1 - SINTOMAS

Dor de garganta é o principal sintoma;

Febre, dor de cabeça;

Faringite aguda: início rápido, duração curta, com disfagia e mal estar;

Faringite crônica: persistente, dor leve, secura. Elimine a causa subjacente.

14.B.6.2 - SINAIS

Edema e eritema da faringe (figura 9.14).

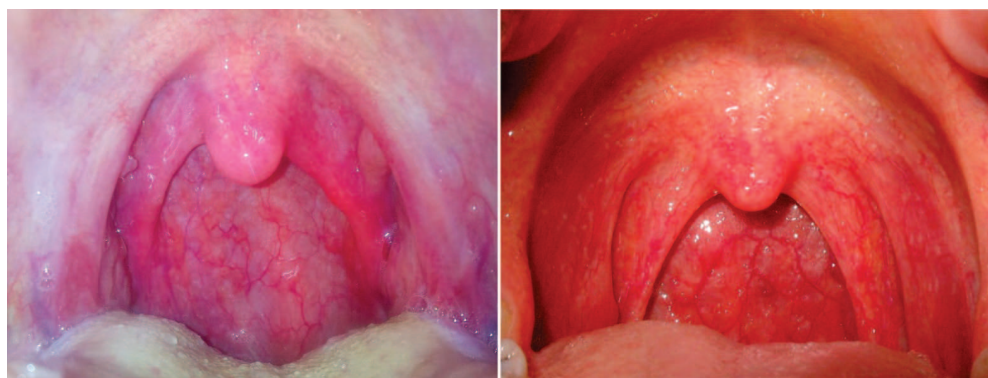



Figura 9.14: Faringite (foto à esquerda cedida gentilmente por Braegel e da direita por Dake)

Nos exsudatos podem estar presentes:

- ***Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A;**
- EBV (Vírus Epstein-Barr);
- Adenovirus;
- Infecção por HIV;
- *Candida albicans;*
- *Francisella tularensis.*

14.B.7 – DIAGNÓSTICO

Abaixar a língua do paciente com o auxílio de um cataglosso e iluminar o fundo da garganta. Esta parede do fundo é a faringe. Se estiver inflamada, o paciente está com faringite.

14.B.7.1 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Faringite estreptocócica;
- Faringite não-infecciosa;
- Abscesso Peritonsilar;
- Candidíase faríngea;
- Difteria.

14.B.8 – TRATAMENTO

O tratamento é sintomático;

Descanso, Líquidos e gargarejo com água salgada são as principais medidas de apoio;

Paracetamol (acetaminofeno) é o medicamento para dor e febre alta.

14.B.8.1 – FARINGITE VIRAL

Sempre prescrever um imunomodulador* que estimule o sistema de defesa do organismo, ou seja, um imunoestimulante ou imunoestimulador:

- Levamisol (Ascaridil®) – medicamento para *Ascaris lumbricoides* (lombriga) e que também serve como imunoestimulante (Renoux & Renoux, 1972). Tem uso clínico para prevenir infecções recorrentes nas vias aéreas superiores (rinossinusite, tonsilite, etc...) de crianças (Rahman, 2003). Posologias usadas estão nos estudos de caso no final deste capítulo;
- *Pelargonium sidoides* (Kaloba® , Unckam®, Imunoflan®) uma planta da África do Sul. Tem efeito antiviral contra HIV e vírus de herpes (Helfer et al., 2014; Schnitzler et al., 2008). **Posologia:** Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia. Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias);
- *Lactobacillus plantarum* diminui virulência de *Streptococcus pyogenes* (Rizzo et al., 2013).
- Magnésio melhora a atuação do sistema de defesa do organismo - sulfato de magnésio, Nomes comerciais: Sal de Andrews®, Mylanta plus®, Magnésia bisurada®. O melhor deles é o Sal de Andrews®, pois contém mais de 800mg de sulfato de magnésio – 1 saquinho por dia durante 5 a 7 dias.

Prescrever um ou dois deles e antes, verificar a incompatibilidade medicamentosa.

14.B.8.2 – FARINGITE BACTERIANA

O QUE OS FARMACÊUTICOS PODEM PRESCREVER (EM CONJUNTO COM O TRATAMENTO ANTIBIÓTICO)?

- Cloridrato de benzidamina (0,15%) (Ciflogex®, Flogoral®) gargarejos com intervalos de 3 horas (Baba, 1968; Whiteside, 1982);

• Gluconato de clorexidina (0,15%) e cloridrato de benzidamina (0,2%) spray bucal ou bochechos, associado ao tratamento-padrão com antibióticos, consegue aliviar significativamente a intensidade dos sinais clínicos em pacientes com faringite estreptocócica (Cingi et al, 2011);

• Difenidramina (Benadryl® - pastilhas) - além de propriedades anti-histamínica, este medicamento tem algum efeito antimicrobiano contra bactérias anaeróbias tanto Gram positivas e Gram negativas; (Chakrabarty et al., 1989);

• Cloridrato de difenidramina + cloreto de amónio + citrato de sódio (pastilhas de Benalet®);

• Fórmula para manipular: cloridrato de benzidamina 0.15%, lidocaína (gel) 2%, digluconato de clorexidina 0,2% (solução aquosa), solução viscosa de anis q.s.p. 50ml – gargarejo a cada 3 horas;

• Tirotricina + benzocaína (Amidalin®, Gargotricin®) – tirotricina tem efeito contra estreptococos (Ruckdeschel et al., 1983) – deixar uma pastilha dissolver na boca a cada 3 horas. Não exceder 8 pastilhas por dia;

• Flurbiprofeno (Strepsils®) – uso de 8,75mg (Blagden et al., 2002; Russo et al., 2013). É um inibidor da biossíntese de prostaglandinas (Reynolds, 1989). Tem propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética sendo útil para alívio da dor por via oral (Singh et al. 1993; Suresh et al. 2001). Além disto, o **flurbiprofeno é um antibiótico não convencional** que tem atividade antimicrobiana contra a bactéria *Staphylococcus aureus*, contra o fungo *Candida albicans* e espécies de *Trichophyton*, *Microscoporum* e *Epidermophyton* (Chowdhury et al., 2003);

Prescrever um ou dois destes medicamentos acima. Verificar sempre a incompatibilidade medicamentosa.

PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NÃO CONVENCIONAIS:

• ***Pelargonium sidoides*** (Kaloba®, Unckam®, Imunoflan®) uma planta da África do Sul. Além de efeito antiviral, tem efeito antibiótico contra estreptococo beta-hemolítico (Bereznoy et al., 2003), sendo usada para combater faringoamigdalite. **Posologia:** Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia. Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias);

• **SAIS DE BISMUTO (subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto):** Sais de bismuto tem efeito contra infecções por estreptococo (Heite, 1953).

Foi descoberto que subsalicilato de bismuto (Peptozil®, Peptobismol®) tem efeito antibiótico contra os seguintes microorganismos: *Helicobacter pylori* (Michael et al., 2004), *Klebsiella pneumoniae* (Domenico et al, 1992), *Fusarium sp* (Anthony et al., 2005) e microorganismos Gram-negativos (Domenico et al., 1991), sendo usado também para pneumonia (Daschner et al., 1988). Bismoverol (contém sais de bismuto) era usado na década de 50 para tratar faringoamigdalite (Tatarintsev, 1952). Em 2012, Hernandez-Delgadillo e colaboradores descreveram que nanopartículas de bismuto inibem crescimento de *Streptococcus mutans*;

• **SUCRALFATO é usado para úlceras, porém tem efeito antibiótico contra** *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Streptococcus pneumoniae.*(West et al., 1993).

A prescrição de um antibiótico (convencional ou não), deve ser seguida por um probiótico (como Floratil®, Leiba®, Bac Resistente®, Yakult®, etc..) para evitar uma disbiose (alteração da flora intestinal). O antibiótico deve ter um intervalo de 4 horas do probiótico.

• ***Lactobacillus plantarum*** diminui virulência de *Streptococcus pyogenes* (Rizzo et al., 2013).

O QUE OS MÉDICOS PODEM RECEITAR?

Os antibióticos são indicados para a infecção por Streptococcus do Grupo A (suspeita clínica ou cultura ou antígeno verificado). Devem ser administrados até nove dias após o início dos sintomas para prevenir a **febre reumática** (é uma doença reumática, inflamatória, de origem auto-imune, em resposta do organismo a infecções pelo *Streptococcus pyogenes* do grupo A de Lancefield).

Seleção de antibióticos requer a consideração de alergias dos pacientes, eficácia bacteriológica e clínica, a frequência de administração, duração do tratamento, efeitos colaterais, de conformidade e de custos. Penicilina

oral continua a ser o medicamento de escolha na maioria das situações clínicas. Também são usadas as cefalosporinas e amoxicilina-clavulanato que produzem resultados de cura clínica superior (Borchardt, 2013; Hayes &Williamson, 2001; Kaplan, 2013).

Antibióticos que não devem ser prescritos:

- Tetraciclina
- Sulfonamidas
- Cotrimoxasol
- Cloranfenicol
- Aminoglicosídeos

Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A

Controlar a cultura após o tratamento de dose completa?

- NÃO

Se houver histórico de Insuficiência Renal Aguda:

- Faça cultura de controle após o tratamento;
- Não há necessidade de filtrar ou tratar os portadores.

Contagem de Mc Isaac (Mac Isaac et al., 1998; 2000; 2002):

- Diminui o uso indiscriminado de antibióticos;
- Diminui os exames clínicos (esfregaços da garganta).

PASSO 1:

Determinar a contagem de pontos do paciente baseado no seguinte critério:

Critérios	Pontos
• Temperatura > 38°C	1
• Sem tosse	1
• Adenopatia cervical anterior macia	1
• Exsudato ou inchaço tonsilar	1
• Idade do paciente entre 3 e 14 anos	1
• Idade do paciente entre 15 e 44 anos	0
• Idade do paciente ≥ 45 anos	-1
CONTAGEM TOTAL	

PASSO 2:

Escolha o gerenciamento apropriado sugerido abaixo de acordo com a contagem total obtida na tabela anterior:

Score Total	Sugestões
0 - 1 ponto	Nenhuma cultura, nenhum antibiótico
2 - 3 pontos	Faça cultura (ou teste de antígeno), receite antibióticos somente se positivo para Streptococcus.
4 pontos	Faça cultura (ou teste de antígeno), receite antibióticos somente se positivo para *Streptococcus*. Se sinais e sintomas forem severos, receitar antibióticos sem testar.

14.B.9 – COMPLICAÇÕES

- Principal preocupação em crianças e jovens (3-18 anos) é que **Streptococcus beta-hemolíticos do grupo A** não tratados podem causar febre reumática;
- Órgãos adjacentes: otite, sinusite, abscesso peritonsilar;
- Inflamação respiratória aguda;
- Glomerulonefrite aguda;
- Síndrome do choque tóxico;
- Mortalidade devido à obstrução das vias aéreas (raro).

ESTUDO DE CASO 1

Em dezembro de 1987, uma mãe trouxe ao consultório do Dr. Mujibur Rahman, sua filha de 6 meses de idade com histórico de ataques repetidos de infecções das vias aéreas superiores. A criança teve o seu primeiro problema quando era um bebê prematuro que nasceu com 33 semanas de gravidez. Antibióticos eram administrados 3 a 4 vezes por mês desde o nascimento. Com a permissão dos pais, foi prescrito levamisol 20mg, duas vezes por dia, por 4 dias (A dose é mais baixa do que aquela usada como anti-helmíntico). Depois de um intervalo de 7 dias, o medicamento voltou a ser administrado por 3 dias na mesma dose. Novamente, depois de um intervalo de 15 dias, outro tratamento de 3 dias foi feito. Então, depois de um intervalo de um mês outro tratamento de 3 dias e depois um intervalo de 3 meses. Paciente foi observada durante este período e respondeu bem ao medicamento. Ela não teve mais sintomas da doença durante este período e não precisou de antibióticos. Passados 15 anos e meio, a paciente estava com 16 anos de idade e voltou ao consultório do Dr. Rahman. Seis meses antes, reclamou de infecção recorrente das vias respiratórias, particularmente, rinossinusite crônica nos últimos 2 anos, pela qual tinha consultado médicos especialistas. Novamente, com a permissão dos pais, Dr. Rahman prescreveu levamisol na dosagem de 40mg, duas vezes ao dia, por 4 dias e depois com os intervalos relatados acima. Após 4 meses do tratamento, a paciente ficou bem de saúde (Rahman, 2003).

ESTUDO DE CASO 2

Em 1989, uma paciente de 19 anos estava com tonsilite recorrente pelos últimos 2 anos. A paciente havia consultado diferentes especialistas, sendo aconselhada a fazer tonsilectomia (remoção cirúrgica das amígdalas palatinas). Levamisol foi prescrito pelo Dr. Mujibur Rahman na dose de 60mg, duas vezes por dia, por 4 dias. A dose repetida nas semanas seguintes (tratamento repetido como descrito no caso 1). A moça respondeu bem ao medicamento, sem qualquer efeito colateral. Ela não precisou fazer cirurgia e, agora, raramente sofre com dor de garganta. Um acompanhamento foi feito por 10 anos a paciente se encontrava bem, sendo mãe de dois filhos naquela época (Rahman, 2003).

ESTUDO DE CASO 3

Em fevereiro de 1993, um pai relatou que sua filha de 14 meses de vida estava sofrendo de ataques repetidos de febre, com tosse, desde os 6 meses de vida. Ela sempre precisava de antibióticos, 2 a 3 vezes por mês, prescritos por pediatras. Foram feitos exames de rotina (sangue, urina e fezes) durante um ataque de febre e tosse. Os resultados dos exames não detectaram nada que pudesse explicar a infecção aguda. Levamisol foi prescrito, pelo Dr. Mujibur Rahman, na dose de 25 mg, duas vezes por dia, por 4 dias e repetido como descrito no caso 1. A paciente respondeu bem ao medicamento. Depois de 8 anos, a paciente continuava sendo acompanhada pelo Dr. Rahman e encontrava-se com boa saúde (Rahman, 2003).

ESTUDO DE CASO 4

Em 2005 (antibióticos não precisavam de retenção de receita), um balconista de uma farmácia da cidade de Montes Claros (MG) alegou que havia curado a dor de garganta de uma mulher, usando tetraciclina 2 gramas.

1) Quais são os erros cometidos pelo balconista?

2) O que você como farmacêutico(a) faria e receitaria?

Resposta para a questão 1:

Erro principal do balconista: POSSIBILIDADE DE SURGIMENTO DE SUPERINFECÇÃO:

- **Uma superinfecção é geralmente definida como uma segunda infecção, sobreposta a uma anterior, especialmente por um diferente agente microbiano de origem endógena ou exógena, que é resistente ao tratamento a ser usado contra a primeira infecção;**
- **Está comumente associada ao uso de antibiótico de amplo espectro** (*penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol);*
- **Locais afetados: *orofaringe, intestino, Trato respiratório, trato geniturinário, pele.***

Erro ético e grave: balconista não pode prescrever ou indicar medicamentos (com ou sem tarja).

Resposta para a questão 2:

Um exame físico deve ser feito abaixando a língua da paciente com um cataglosso e verificando se há inflamação das tonsilas palatinas e/ou faringe. Uma prescrição de levamisol 40mg (como descrito no caso 3) e do extrato alcóolico de *Pelargonium sidoides* (Kaloba®). Se a paciente já toma outros medicamentos, incompatibilidade medicamentosa deve ser verificada antes da prescrição ser emitida. O farmacêutico deve pedir à paciente para retornar à farmácia duas semanas depois para nova avaliação. Se em 15 dias de tratamento não ocorrer melhora, a paciente deve ser encaminhada ao médico especialista para novos exames.

ESTUDO DE CASO 5

Paciente, sexo feminino, 24 anos, apresenta-se ao posto de saúde municipal em Belo Horizonte (MG), três semanas atrás, com dor de garganta por causa de uma amigdalite bacteriana. O médico prescreve amoxicilina 750 mg, duas vezes ao dia. No segundo dia tomando este antibiótico, a paciente relata dor de barriga, febre, intestino queimando e início de uma diarreia (fezes líquidas) com cinco evacuações diárias. O problema da garganta não havia cessado e esta, segundo a paciente, continuava "tampada". Retornou ao posto de saúde e o médico prescreveu Benzetacil® (benzil penicilina benzatina) injetável (uma dose). Após esta última prescrição o problema da garganta foi resolvido, mas a diarreia permanece desde o dia em que tomou a amoxicilina (há três semanas). Novo retorno ao posto de saúde e o médico prescreve sulfametoxazol (400mg)/trimetoprima (80mg), 2 vezes ao dia e Floratil® (*Saccharomyces boulardii*) 100mg duas vezes ao dia. Houve uma diminuição nas evacuações para três ao dia. A paciente relata que perdeu peso.

1) Qual foi o erro do médico?

2) O que você prescreveria para a amigdalite bacteriana?

RESPOSTAS:

1) Ao receitar a amoxicilina, o médico deveria ter prescrito um probiótico (Floratil®, Florax®, Bac-resistente®, Leiba®, Yakult®, etc...). A amoxilina provocou um desequilíbrio de flora intestinal (disbiose). E o probiótico evita a disbiose.

Pela quantidade de antibióticos que a paciente tomou, não há necessidade de tomar sulfametoxazol/trimetoprima. Estes antibióticos estão promovendo uma disbiose mais intensa. O certo é permanecer com o Floratil®, suspender a sulfametoxazol/trimetoprima. Substituir o antibiótico por loperamida (Imosec®) 2mg após cada evacuação líquida por 2 dias (máx. 16mg/dia).

2) *Pelargonium sidoides* (Kaloba®, Imunoflan®, Unckan®) tem efeito antibiótico, antifúngico, antiviral e imunoestimulante. Posologia: 30 gotas, três vezes ao dia, durante 10 dias. Ou então, prescrever levamisol (Ascaridil®), 40mg (metade de um comprimido pediátrico), duas vezes ao dia, por 4 dias. Em baixas doses, o levamisol é um imunoestimulante. Em altas doses é um imunossupressor.

ESTUDO DE CASO 6

Uma mulher de 39 anos chega à sua farmácia com dor de garganta, congestão nasal e tosse seca que ela relata ter aparecido desde ontem. Ela quer um antibiótico, mas a sua avaliação revela uma infecção viral não complicada das vias aéreas superiores, ou seja, um resfriado comum. Você gostaria de receitar a ela um tratamento alternativo. O que você prescreveria? Vitamina C ou *Pelargonium sidoides* (Nomes comerciais: Kaloba®, Imunoflan®) (Patrick & Hickner, 2008)?

ESTUDO DE CASO 7

Uma adolescente de 15 anos de idade, previamente hígida, faz uma consulta na Unidade Básica de Saúde com a sua mãe, com as seguintes queixas: há 3 dias está apresentando tosse seca, obstrução e coriza nasal hialina, e rouquidão. A temperatura axilar tem-se mantido em torno de 37 ºC e ela sente dor de garganta. O exame clínico revela vermelhidão na garganta. Diante desse caso, assinale a opção a seguir que apresenta o diagnóstico e o agente etiológico mais frequente.

[ ] A) Gripe; Influenza A.
[ ] B) Faringite; Adenovírus.
[ ] C) Amigdalite; Streptococcuspyogenes.

[ ] D) Uvulite aguda; Haemophilusinfluenzae.

Resposta: letra B

Prescrição mais adequada: um imunoestimulante como Pelargoniumsidoides ou levamisol (REVALIDA 2012 – prova objetiva).

ESTUDO DE CASO 8

Criança de 8 anos é atendida na Unidade Básica de Saúde (UBS) apresentando dor de garganta, hiporexia e mal-estar geral. Ao realizar o exame físico, a médica constata: peso = 29 kg, temperatura axilar = 39,5 °C, FC = 102 bpm, sem sopros cardíacos, ritmo cardíaco regular, frequência respiratória = 20 irpm, sem ruídos respiratórios adventícios; pele sem alterações; orofaringe com hiperemia, hipertrofia de amígdalas palatinas associada à presença de placas esbranquiçadas, bilateralmente, com petéquias no palato.

1) Qual é o provável diagnóstico?

2) A médica fez a prescrição de um antibiótico em dose única para criança. Cite qual foi o medicamento, a dose recomendada e a via de administração.

3) A mãe da criança relata que a filha tem esse quadro de repetição e está com medo que a mesma já esteja acometida por alguma doença grave associada a esse quadro. A médica, ao tranquilizar a mãe, explica sobre duas doenças de caráter imunológico que podem ocorrer nessas circunstâncias. Descreva quais são essas doenças e seus critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais.

4) Esta paciente tem indicação da realização de profilaxia antimicrobiana secundária? Justifique.

RESPOSTAS:

1) Amigdalite estreptocócica, amigdalite aguda purulenta, amigdalite purulenta, amigdalite bacteriana, amigdalite aguda bacteriana, faringoamigdalite estreptocócica, faringoamigdalite aguda purulenta, faringoamigdalite purulenta, faringoamigdalite bacteriana ou faringoamigdalite aguda bacteriana.

2) Penicilina G benzatina, Penicilina benzatina, Penicilina benzatínica, Benzilpenicilina ou Benzetacil (nome comercial). A dose recomendada para crianças acima de 25 kg é de 1.200.000 UI, por via intramuscular ou por via IM.

3) As doenças de caráter imunológico são: febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica, ou glomerulonefrite difusa aguda (GNDA), ou glomerulonefrite aguda. Para o diagnóstico de febre reumática são utilizados os Critérios de Jones (1992) modificados sendo critérios maiores e menores. Os critérios maiores são: cardite, artrite, coréia de Sydenham, eritema marginado e nódulos subcutâneos. Os critérios menores são: febre, artralgia, elevação dos reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação - VHS, proteína C reativa - PCR) e intervalo PR prolongado no ECG (eletrocardiograma).

Para o diagnóstico de GNDA (glomerulonefrite difusa aguda) ou glomerulonefrite pós-estreptocócica ou glomerulonefrite aguda, a tríade clássica edema, hematúria e hipertensão, com dosagem da fração C3 do complemento diminuída, são suficientes.

4) Não. A profilaxia secundária está indicada para pacientes com diagnóstico de febre reumática e para GNDA (glomerulonefrite difusa aguda), ou glomerulonefrite pós-estreptocócica, ou glomerulonefrite aguda não se indica a profilaxia secundária (REVALIDA 2012 – prova discursiva).

ESTUDO DE CASO 9

Um adolescente, com 15 anos de idade, procurou a Unidade de Pronto Atendimento relatando febre e dores que começaram nos joelhos, mas já atingem os tornozelos. Apresentou quadro de amigdalite purulenta há três semanas. Ele relatou, também, que teve diagnóstico de febre reumática há três anos, mas não está usando a penicilina benzatina prescrita. Ao exame físico: febril (T = 38,7 ºC); ausculta cardíaca: taquicardia persistente e sopro de regurgitação mitral intenso, associado a sopro aórtico diastólico. O ECG mostrou extrassístoles, alterações de ST T, baixa voltagem e prolongamento dos intervalos PR e QTc. Considerando os Critérios de Jones modificados e o quadro descrito, o paciente (marcar a opção correta)

[ ] A) não preenche os critérios de Jones pela ausência de eritema marginado e de nódulos subcutâneos.
[ ] B) não apresenta diagnóstico de febre reumática, pois não está presente a Coreia de Sydenham, que é um critério maior.
[ ] C) apresenta novo episódio de febre reumática, pois estão presentes os seguintes critérios maiores: artralgia, febre e intervalo PR prolongado no ECG.
[ ] D) apresenta recorrência de febre reumática, com doença cardíaca reumática estabelecida e mais dois critérios menores, além da evidência de infecção estreptocócica anterior.

Resposta: letra D. A paciente deve ser encaminhada para o médico especialista (reumatologista e otorrinolaringologista) com urgência (REVALIDA 2015 – prova objetiva).

NOTA DO EDITOR / AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/ Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. Infect Dis Clin North Am. 2007; 21: 449-69.

Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Altern Ther Health Med. 2003; 9: 68-79.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JR. JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Clin Infect Dis 1997; 25:574-83

Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. Int J Clin Pract. 2002; 56: 95-100.

Borchardt RA. Diagnosis and management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. JAAPA. 2013; 26: 53-4.

Brodsky L, Poje C. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Head and Neck Surgery – Otolaryngology, 4th Edition; Bailey, B.J., Ed.; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2006; 1184-99.

Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005; 366: 155-68.

Chakrabarty AN, Acharya DP, Neogi D, Dastidar SG. Drug interaction of promethazine & other non-conventional antimicrobial chemotherapeutic agents. Indian J Med Res. 1989; 89: 233-7.

Chowdhury B, Adak M, Bose SK. Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton* species. Lett Appl Microbiol. 2003; 37: 158-61.

Cingi C, Songu M, Ural A, Erdogmus N, Yildirim M, Cakli H, Bal C.Effect of chlorhexidine gluconate and benzydamine hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. J Laryngol Otol. 2011; 125: 620-5.

Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 470-511.

Freeman SB, Markwell JK. Sucralfate in alleviating post-tonsillectomy pain. Laryngoscope. 1992; 102: 1242-6.

Hafeez A, Khan MY, Minhas LA. Comparative histological study of the surface epithelium and high endothelial venules in the subepithelial compartments of human nasopharyngeal and palatine tonsils. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2009; 19: 333-7.

Hayes CS, Williamson H Jr. Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician. 2001; 63: 1557-64.

Heite HJ. Effect of bismuth in streptococcal infections. Klin Wochenschr.v1953;v31:v954-6.

Helfer M, Koppensteiner H, Schneider M, Rebensburg S, Forcisi S, Müller C, Schmitt-Kopplin P, Schindler M, Brack-Werner R. The Root Extract of the Medicinal Plant *Pelargonium sidoides* a Potent HIV-1 Attachment Inhibitor. PLoS One. 2014; 9: e87487.

Hernandez-Delgadillo R, Velasco-Arias D, Diaz D, Arevalo-Niño K, Garza-Enriquez M, De la Garza-Ramos MA, Cabral-Romero C. Zerovalent bismuth nanoparticles inhibit Streptococcus mutans growth and formation of biofilm. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 2109-13.

Kaplan EL. Clinical management of the most common group A β-hemolytic streptococcal infections. Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 368:243-52.

McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000; 163: 811-15.

McIsaac WJ, Goel V, To T, Permaul JA, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: lessons from a failed community intervention study. J Fam Pract. 2002; 51: 339-44.

McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ. 1998; 158: 75-83.

Ozcan M, Altuntaş A, Unal A, Nalça Y, Aslan A. Sucralfate for posttonsillectomy analgesia. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119: 700-4.

Patrick G and Hickner J. This obscure herb works for the common cold. J Fam Pract. 2008; 57: 157–61.

Rahman M. Levamisole in the prevention of recurrent infections in immunosubnormal children. North Med J. 2003; 12: 8-12.

Renoux G., Renoux M. Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumour and its pulmonary metastases in mice. Nature New Biol. 1972; 240: 218.

Reynolds, JEF. (1989) Analgesic and anti-inflammatory agents. In Martindale: the Extra Pharmacopeia, 29th edn. ed. Reynolds, J.E.F. pp. 1–46. London: The Pharmaceutical Press.

Rizzo A, Losacco A, Carratelli CR, Domenico MD, Bevilacqua N. Lactobacillus plantarum reduces Streptococcus pyogenes virulence by modulating the IL-17, IL-23 and Toll-like receptor 2/4 expressions in human epithelial cells. Int Immunopharmacol. 2013; 17: 453-61.

Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O. In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. Arzneimittelforschung.1983; 33: 1620-2.

Russo M, Bloch M, de Looze F, Morris C, Shephard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. Br J Gen Pract. 2013; 63: e149-55.

Scalabrin R; Buss GD; Iamaguchi KCS; Cardoso CL; Garcia LB. Isolamento de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringoamigdalite e teste de susceptibilidade a antimicrobianos. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2003; 69: 814-8.

Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC, Carle R, Reichling J. Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. Phytomedicine. 2008; 15: 1108-16.

Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. Infect Disord Drug Targets. 2012; 12: 271-6.

Siupsinskiene N, Žekonienė J, Padervinskis E, Žekonis G, Vaitkus S. Efficacy of sucralfate for the treatment of post-tonsillectomy symptoms. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 272: 271-8.

Singh UV, Pandey S, Udupa N. Preparation and evaluation of flurbiprofen and diclofenac sodium transdermal films. *Indian J Pharm Sci*. 1993; 55: 145–7.

Suresh DK, Vandana KL, Mehta DS. Intracrevicular application of 0.3% Flurbiprofen gel and 0.3% Triclosan gel as anti inflammatory agent. A comparative clinical study. Indian J Dent Res. 2001; 12: 105-12.

Tatarintsev VP. Treatment of acute tonsillitis and early peritonsillitis with bismoverol. Vestn Otorinolaringol. 1952; 14: 51-3.

West AP, Abdul S, Sherratt MJ and Inglis TJJ. Antibacterial activity of sucralfate against *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in batch and continuous culture. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993; 12: 869-71.

Whiteside MW. A controlled study of benzydamine oral rinse (“Difflam”) in general practice. Curr Med Res Opin. 1982;8: 188-90.

Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 4th Edition; C.W. Cummings, Ed.; Mosby, Inc.: Philadelphia, PA, 2005; 2782-2802.

CAPÍTULO

15

TOSSE

15.1 - CONCEITO

É a expulsão súbita e forçada de ar dos pulmões, através da boca, com o objetivo de eliminar material estranho presente nas vias aéreas. Na verdade, é um reflexo repentino e involuntário, e um importante mecanismo de defesa inespecífico que ocorre através da estimulação de um arco reflexo complexo (Polverino et al., 2012).

É um sintoma comum de infecção das vias aéreas superiores (rinossinusite, tonsilite, faringite) ou inferiores (broncopneumonia ou tuberculose). (Chang & Asher, 2001; Paul, 2012; Verheij, 2001; Yancy et al., 2013). Pode também ter outras causas como a DRGE (doença do refluxo gastroesofágico) (Irwin, 2006).

Tosse está entre as 10 queixas mais comuns em uma consulta. A frequência vem aumentando em países desenvolvidos devido à:

- Poluição atmosférica;
- Aumento da prevalência de alergia respiratória;
- Tabagismo.

15.2 - PATOFISIOLOGIA

15.2.1 - MECANISMO FISIOLÓGICO DA TOSSE

Tem sido sugerido que a irritação da mucosa brônquica provoca broncoconstrição que, por sua vez, estimula os receptores de tosse (representa uma forma especializada de receptor *stretch*) localizados nas passagens traqueobrônquicas (Polverino et al., 2012; Schelegle & Green, 2001).

15.2.2 - UTILIDADE DA TOSSE

- Tosse é um mecanismo fisiológico útil que serve para limpar as vias respiratórias de material estranho e secreções excessivas e, por esse motivo, a tosse não deve ser suprimida indiscriminadamente;
- Existem, entretanto, muitas situações nas quais a tosse não serve para nenhum propósito útil, mas ao invés disto somente irrita o paciente e impede o sono e o descanso;
- Pessoas que fizeram cirurgia no abdome não podem tossir ou espirrar, com risco de romper os pontos.

15.3 - ETIOLOGIA

- Resfriado comum;
- Infecções das vias aéreas superiores e inferiores;
- Rinite alérgica;
- Fumo;
- Bronquite crônica;
- Tuberculose pulmonar;
- Asma;
- Refluxo gastroesofágico;
- Pneumonia;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Bronquiectasia;
- Uso de medicamentos (por exemplo, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina: enalapril, captopril).

15.4 - CLASSIFICAÇÃO

15.4.1 - QUANTO À SUA NATUREZA

15.4.1.a – TOSSE SECA: Não apresenta nenhum tipo de secreção e é ocasionada, principalmente, por agentes externos, como: poluição, pólen de plantas e ácaros, entre outros. Ela pode causar desconforto como distúrbios de sono, dores de cabeça e engasgos. Geralmente sua duração é mais prolongada e pode machucar a garganta.

■ Causada pela irritação da laringe e faringite;

■ Não acompanha expectoração e supressão pode ser recomendada;

■ Pode promover a disseminação de microorganismos;

■ Pode associar-se com vômitos;

■ Aguda ou crônica (necessário avaliar a causa);

■ Tosse noturna pode estar relacionada à refluxo gastroesofâgico;

■ Outras causas: tabagismo, causas psíquicas, iatrogênica, exames ou aspiração de corpo estranho;

■ Crianças na posição supino: gotejamento rinofaríngeo.

15.4.1.b – TOSSE PRODUTIVA: É caracterizada pelo excesso de muco (secreção ou catarro) nas vias respiratórias. Ela geralmente é decorrente de infecções como gripes e pneumonia, entre outros. **A tosse produtiva é, muitas vezes, precedida por uma tosse seca e dolorosa** (Ciuman, 2012)**.**

Tosse aguda ou crônica prejudica o estado geral e, muitas vezes, deve ser evitada após intervenções cirúrgicas. A supressão da tosse pode ser obtida por meios físicos e farmacológicos. Principais medidas físicas incluem fluidos por meio de ingestão, inalação e umidificação do ar (Ciuman, 2012).

■ Causada pela inflamação da traqueia e dos brônquios;

■ Acompanhada de expectoração;

■ Sua supressão: risco de aumentar a congestão e infecção das vias aéreas superiores;

■ Aguda ou crônica (bronquite crônica, pneumonia, enfisema, tuberculose);

■ Aspecto da expectoração pode ser indicativo de patologias:

Amarelo esverdeado – infecção

Avermelhado – bronquite, pneumonia, edema pulmonar, tuberculose ou câncer pulmonar.

Para prescrever um medicamento, é necessário saber do paciente se a tosse é seca ou produtiva. Se for seca, deve procurar saber a origem do que está provocando a tosse (por exemplo: alergia à poeira, ácaros, etc..). A receita só deve ser emitida em casos em que o paciente está sentindo dor no abdômen por causa da tosse. Para tosse seca, o correto é a receita de um opiáceo ou de um opióide (dextrometorfano) e um antialérgico (loratadina, dexclorfeniramina, etc...). No caso de tosse produtiva (com liberação de catarro pelo nariz ou pela boca), deve ser

receitado um mucolítico (como N-acetil cisteína, bromexina, ambroxol, guaifenesina).

15.4.2 - QUANTO AO TEMPO DE DURAÇÃO

15.4.2.a – TOSSE AGUDA

Dura menos de 3 semanas, podendo ser devido-se a infecções respiratórias virais ou bacterianas, presença de corpos estranhos nas vias respiratórias, alergias ou inalações de tóxicos.

• Causas mais comuns:

– Resfriado Comum;

– Rinossinusite alérgica;

– Rinossinusite secundária devido a irritantes do meio ambiente;

– Rinossinusite bacteriana aguda;

– Rinossinusite viral pode apresentar com tosse e catarro;

– Bronquite diagnosticada incorretamente (na maioria das vezes) (Gonzales et al. 1997). Se tiver suspeita de bronquite bacteriana, devem ser prescritos antibióticos, se:

a) Exacerbação de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) com respiração ofegante e chiado no peito;

b) Tosse e vômito sugerem *Bordetella pertussis* (coqueluche) (Gonzales et al. 1997).

15.4.2.b – TOSSE SUB-AGUDA

Dura de 3 a 8 semanas. Causas mais comuns:

– Tosse pós-infecciosa;

– Rinossinusite bacteriana;

– Asma.

Tosse pós-infecciosa - Começa com infecção nas vias respiratórias. NÃO É pneumonia e, em geral, cura sem tratamento. Resulta de limpeza da garganta ou gotejamento pós-nasal. Com ou sem hipersensibilidade brônquica.

15.4.2.c – TOSSE CRÔNICA

Dura mais de 8 semanas e pode contribuir para fadiga, especialmente em idosos. Em tais situações o farmacêutico ou o médico deve receitar um medicamento para reduzir a frequência e intensidade da tosse. Em pacientes imunocompetentes, 95% causada por: gotejamento pós-nasal, sintomas semelhantes aos da asma, tosse relacionada a complicações pulmonares de doenças naso-sinusais, refluxo gastroesofágico, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neoplasias, fibrose pulmonar, uso de medicamentos como os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), como por exemplo: captopril, enalapril, ramipril, etc..

*Gotejamento pós nasal: secreção que escorre pela parte posterior do nariz, caindo na garganta e provocando pigarro ou tosse (Irwin & Madison, 2000) (figura 7.10).

Quatro principais causas de **tosse crônica** (segundo o Dr. Richard Irwin):

■ Rinossinusite crônica (a tosse pode ser seca ou produtiva);

■ Asma brônquica;

■ Doença pulmonar obstrutiva crônica ou DPOC (principalmente bronquite crônica);

■ Doença do refluxo gastroesofágico ou DRGE(geralmente, a tosse aqui é seca) (Irwin & Madison, 2000).

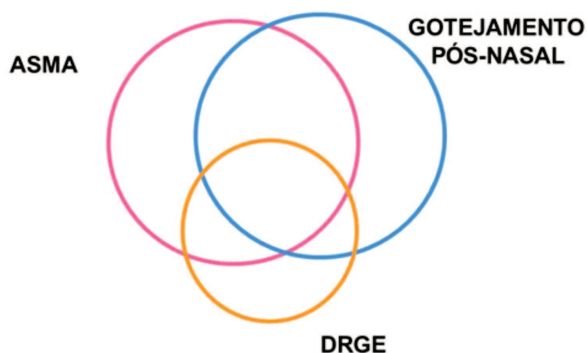



Figura 1.15 - Fatores etiológicos da tosse crônica nos pacientes (Palombini et al., 1999).

De acordo com Palombini e colaboradores (1999) asma, gotejamento pós-nasal e DRGE sozinhos ou em conjunto foram responsáveis pela tosse crônica em 93,6% dos pacientes pesquisados por eles (Palombini et al., 1999) (figura 1.15).

15.5 - AVALIAÇÃO DA TOSSE CRÔNICA

• Histórico:

– Fazer um histórico do tipo da tosse, qualidade do som e tempo de tosse (exceto a ausência durante o sono) tem mostrado ser útil.

• Físico:

Muco orofaríngeo ou descrição de ter um "bolo na garganta" sugerem síndrome do gotejamento pós-nasal.

– Síndrome do gotejamento pós-nasal "silencioso".

Queimação no peito (azia) e regurgitação sugerem DRGE (Doença do Refluxo Gastroesofágico).

– "DRGE silenciosa" ocorre em até 75% dos pacientes (Irwin et al., 1989; 1990; 1993).

Respiração ofegante **sugere** asma:

– Asma "silenciosa" (tosse - variante da asma) em até 57% dos casos (Irwin et al., 1981).

SE O PACIENTE JÁ CONSULTOU O MÉDICO E TEM EXAMES PRONTOS

• Onde começar:

– Raio X do peito: normal é consistente com gotejamento pós-nasal, DRGE, asma, bronquite crônica. **Improvável:** carcinoma broncogênico, tuberculose e bronquiectasia (dilatação de brônquio, que leva a expectoração mucopurulenta, paroxismo de tosse, etc.).

– Desde que síndrome do gotejamento pós-nasal é mais comum – comece por este problema.

• Rinossinusite a partir das seguintes tipos: alérgica, induzida por irritante do meio ambiente, induzida por medicamento, pós-infecciosa, vasomotora.

Rinite não alérgica: rinite vasomotora

■ **Secreção nasal aquosa intensa, muitas vezes em resposta a odores, mudanças de temperatura ou umidade, ou quando o paciente ingere comida ou álcool;**

■ **DIAGNÓSTICO**: Histórico e exclusão de outras rinossinusites;

■ **TRATAMENTO**: Brometo de Ipratrópio.

15.5.1- TOSSE CRÔNICA – GOTEJAMENTO PÓS-NASAL (GPN)

Gotejamento pós-nasal é a principal causa da tosse crônica.

Para ver se há gotejamento pós-nasal proceder o seguinte: abaixar a língua, com o auxílio de um cataglosso ou glossocátoco (comumente chamado de abaixador de língua) e ver se há catarro escorrendo atrás da úvula (gotejamento pós-nasal) (figura 7.10).

Desde que os sinais e sintomas são inespecíficos, o diagnóstico definitivo não pode ser feito.

15.5.2 - TOSSE CRÔNICA - ASMA

• Tosse pode ser o único sintoma da asma em até 57% de pacientes — **tosse – variante de asma;**

• No teste de função pulmonar, deve haver obstrução do fluxo de ar;

• Resposta à terapia de asma não quer dizer que o paciente tenha asma já que pessoas com rinite alérgica respondem a anti-inflamatórios.

– Considerar, também, o TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO POR METACOLINA ou TESTE DE DESAFIO DE METACOLINA.

- O valor previsível negativo é de 100%;
- O valor previsível positivo é 60-88%.

TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO POR METACOLINA:

- A asma é essencialmente um diagnóstico de exclusão, ou seja, não há um teste de diagnóstico para esta doença pulmonar. No entanto, muitos médicos utilizam o teste de metacolina (MCT) como um componente objetivo de diagnóstico de asma. De acordo com a Cleveland Clinic, um MCT é mais útil para a exclusão de asma. Um desafio metacolina positivo não significa, necessariamente, que o paciente tenha asma.
- COMO É FEITO O TESTE: O paciente respira metacolina ou histamina nebulizada. Assim o teste também é chamado de teste de desafio de metacolina ou teste de desafio de histamina. Ambos provocam BRONCOCONSTRIÇÃO, ou estreitamento das vias aéreas. A histamina atua nos receptores H1, e a metacolina nos receptores M3 para induzir a broncoconstrição. O grau de constrição pode então ser quantificado por espirometria. Asmáticos irão reagir a doses mais baixas da metacolina ou histamina.
- Uma vez que o teste é concluído, o paciente é instruído a usar o inalador de albuterol, ou um tratamento de nebulização é dado para reverter qualquer constrição das vias aéreas (Dixon, 1983).

ETIOLOGIA (TOSSE DA ASMA)

- Aspiração de suco gástrico, incluindo síndromes de aspiração pulmonar, abcesso, bronquite crônica, bronquiectasias e fibrose pulmonar;
- Inflamação da laringe;
- Vagalmente mediado por reflexo traqueobronquial-esofágico distal.

15.5.3 - TOSSE CRÔNICA – INIBIDORES DA ECA

- Tosse crônica é um efeito desta classe de medicamentos;
- Incidência de 0,2 a 33%;
- Tosse pode aparecer dentro de poucas horas até meses depois de tomar a primeira dose;
- Patogênese parece ser um acúmulo de mediadores inflamatórios: bradicinina, **substância P** e/ou prostaglandinas (Overlack, 1996).

TERAPIA

- Prescrever comprimidos de sulfato ferroso 256mg, pela manhã, por dia, durante 4 semanas (Lee et al., 2001).
- Outras terapias incluem:

Sulindaco oral (Gilchrist et al., 1989);

Antitussígenos (Vegter, 2013);

Indometacina (50mg), duas vezes ao dia (Fogari et al., 1992), por uma semana;

Ácido acetilsalicílico (Ahmed, 2002).

- EM ÚLTIMA HIPÓTESE: pedir ao médico cardiologista escolher outro medicamento, se a tosse estiver incomodando muito.

15.5.4 - TOSSE – INFECÇÃO VIRAL

- Infecções das vias aéreas superiores são as causas mais comuns de tosse:

83% dentro das primeiras 48 horas;

26% no 14º dia.

- Decorre da estimulação do reflexo da tosse nas vias aéreas superiores, por gotejamento pós-nasal e/ou limpeza da garganta;
- Sinais e sintomas incluem: rinorréia, espirro, obstrução nasal, gotejamento pós-nasal,

irritação da garganta, +/- febre e exame do peito normal.

Teste diagnóstico não é indicado em paciente imunocompetente, pois não dá resultado – cerca de 97% do raio-X do peito é normal.

15.5.4 - ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Anamnese para o paciente que chega à farmácia com tosse crônica:

Sente queimação no peito ou pescoço? Dificuldade de engolir? (Se positivo, a origem pode ser DRGE).

[ ] sim [ ] não

Sente bolo na garganta? (Se positivo, a origem pode ser gotejamento pós-nasal ou DRGE).

[ ] sim [ ] não

Sente sufocação? Respiração ofegante? Dificuldade para expirar (soltar o ar)? (Se positivo, a origem da tosse pode ser asma).

[ ] sim [ ] não

Sente dor na testa ou ao redor do nariz? (Se positivo, a origem da tosse pode ser rinossinusite).

[ ] sim [ ] não

Toma medicamento anti-hipertensivo (captopril, enalapril)?

[ ] sim [ ] não

Obs.: Se a resposta for NÃO, em todas as perguntas é sugerido que o paciente possa ter coqueluche (se a tosse for acompanhada por vômitos) ou tuberculose ou gotejamento pós-nasal ou outra causa.

15.6 - TRATAMENTO DA TOSSE

Para tratar a tosse existem dois tipos de xaropes:

ANTITUSSÍGENOS – indicados para a tosse seca.

- Opiáceo: codeína (Belacodid®), Elixir Paregórico®;
- Opioide: dextrometorfano; folcodina, etilmorfina (Florvaag & Johansson, 2012a,b; Ramsay et al., 2008)

EXPECTORANTES – indicados para a tosse produtiva.

- L-carbocisteína;
- N-acetil-cisteína;
- Bromexina; Ambroxol;
- Guaifenesina (Dicpinigaitis & Gayle, 2003; Ishiura et al., 2003; Malerba & Ragnoli, 2008).

As duas principais perguntas a serem feitas ao paciente é:

A tosse é produtiva ou seca? Há quanto tempo está tossindo?

Expectorantes atuam diretamente nas terminações parassimpáticas, facilitando a expulsão das secreções brônquicas.

Guaifenesina - É um medicamento expectorante – As drogas desta classe aumentam a produção das secreções respiratórias que, por sua vez, diminuem a viscosidade do muco. Isto ajuda a aumentar as secreções das passagens respiratórias.

O xarope Vick 44 E® combina um opióide (dextrometorfano) e um expectorante (guaifenesina).

Outro medicamento que consegue aliviar a tosse em crianças é o Vick Vapor Rub® (Paul et al., 2010.

TRATAMENTO DA TOSSE AGUDA

- Usar antibióticos somente se ocorrer falha da terapia acima, e DOIS dos seguintes sintomas:

– Dor de dente do maxilar;

– Corrimento nasal purulento; corrimento nasal descolorido;

– Transiluminação[1] anormal de qualquer seio.

• Geralmente não é necessária a realização de estudos de imagem.

• Rinussinusite bacteriana pode apresentar com uma infecção viral concomitante (rinossinusite viral).

TRATAMENTO DA TOSSE PÓS-INFECCIOSA

Caso a tosse pós-infecciosa não regredir de forma espontânea, começar com tratamento similar ao resfriado comum;

Se o paciente estiver ofegante – o médico irá, provavelmente, prescrever broncodilatadores (esta não é área do farmacêutico).

Este não é o diagnóstico para asma.

Se não melhorar em uma semana, o médico, provavelmente, fará estudo de imagens dos seios da face.

• Descongestionante nasal por 5 dias;

• Antibióticos (prescrição médica). Se a localidade não possuir médico, o farmacêutico pode prescrever *Pelargonium sidoides* (Kaloba®), conforme descrito no capítulo de rinossinusite. Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias). O extrato alcóolico de *Pelargonium sidoides* (figura 12.10) é uma maneira de evitar o receituário excessivo de antibióticos para rinossinusite. Porém, este extrato não deve ser usado de forma crônica (Matthys et al., 2007; Patiroglu et al., 2012; Timmer et al., 2013).

TRATAMENTO DA TOSSE CRÔNICA – GOTEJAMENTO PÓS-NASAL

– Anti-histamínicos de primeira geração e um descongestionante (exemplo Coristina D®).

[1]Transiluminação: exame do interior de uma cavidade natural do corpo, mediante uma forte luz que a ilumina por dentro e passa através de suas paredes.

• Lembre-se:

– "A mais nova geração de antagonista de receptor de H_1 não parece ser efetivo quando a tosse é induzida por gotejamento pós-nasal que não é mediado pela histamina" (Irwin et al, 1998).

TRATAMENTO DA TOSSE CRÔNICA – ASMA

– Se severa, esteroides (via oral) seguido de esteroides (inalados) por 6 a 8 semanas agonista β_2;

– Se branda, esteroides inalados com agonistas β_2;

– Resposta à terapia de asma não quer dizer que o paciente tenha asma, já que rinite alérgica responderá a anti-inflamatórios também.

TRATAMENTO DA TOSSE DE ORIGEM VIRAL

• Dexclorfeniramina com pseudoefedrina (Curley et al., 1988) exemplo: Polaramine expectorante® (dexclorfeniramina + pseudoefedrina + guaifenesina);

• Naproxeno (Grant, 2014; Sperber et al., 1992);

• Brometo de Ipratrópio (prescrição médica);

• Nenhuma evidência científica de efeitos benéficos:

– Esteroides intranasais, esteroides sistêmicos, pastilhas de zinco, anti-histamínicos não-sedativos (bloqueador de H_1) – Ex.: loratadina, desloratadina.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a

diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

ESTUDO DE CASO 1

Uma senhora de 49 anos de idade (não fumante) apresenta tosse seca por alguns meses. Usa Gaviscon®, e um comprimido para controlar sua pressão sanguínea.

Quais dos seguintes medicamentos para pressão arterial pode ser relevantes para seus sintomas?

1. Ramipril;
2. Bendrofluazida (diurético tiazídico);
3. Nifedipina;
4. Atenolol;
5. Nenhum deles!

RESPOSTA:

Ramipril - Inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) são conhecidos causar tosse seca pelo fato de inibir a decomposição da bradicinina.

Atenolol - Beta-bloqueadores podem agravar ou precipitar a asma subjacente.

Histórico (adicional)

• Ela relata que sua tosse é pior pela manhã e, algumas vezes, acorda tossindo durante a noite.

• Ela também diz que tem uma respiração dificultosa, com chiado, toda vez que tenta pegar o ônibus.

O QUE O MÉDICO PRESCREVERIA?

RESPOSTA:

1. Salbutamol – 2 inalações

2. Salbutamol 2 inalações + beclometasona 200 mcg – 2 inalações (2 x dia)

Peça para a paciente relatar os sintomas em um diário.

Aconselhe-a a retornar prontamente se os sintomas piorarem.

3 MESES DEPOIS...

• O tratamento prescrito foi útil.

• Ela não tem tosse durante a noite, mas ainda tem uma tosse seca, ocasionalmente, durante o dia.

• Ela também reclama de um pouco de queimação no peito e indigestão.

O QUE VOCÊ ACONSELHARIA?

Escolha uma das opções abaixo:

1. Mudança no estilo de vida;
2. Tratamento anti-refluxo;
3. Modificação da dieta;
4. Exercício;
5. Todas as opções.

RESPOSTA: número 5 (todas as opções).

ESTUDO DE CASO 2

Caso ocorrido em Belo Horizonte (MG). Paciente, sexo masculino, 58 anos, com tosse seca persistente há mais de 4 semanas. Foi atendido por vários médicos em um grande hospital, e nenhum conseguiu resolver o problema. A prescrição final foi feita por um farmacêutico. O que ele prescreveu para o paciente? Explique.

■ Prescrição de um expectorante, pois a tosse era produtiva. Neste caso, N-Acetil-Cisteína (NAC) 200 mg, três vezes ao dia;

■ *Pelargonium sidoides* (Kaloba®) tem efeito antibiótico sobre o *Mycobacterium tuberculosis* e é um imunoestimulante (Mativandlela et al., 2006; 2007). 30 gotas, três vezes ao dia, durante 10 dias.

■ A prescrição de um antibiótico deve sempre acompanhar a de um probiótico (Leiba®, Bac-resistente®, Yakult®, Floratil®, Florax®, etc...) para evitar desequilíbrio da flora intestinal (disbiose). O *Pelargonium sidoides* (Unckam®, Kaloba®) tem efeito antibiótico, anti-fúngico e antiviral.

■ Ômega 3 e 6 (tem efeito antibiótico sobre o *Mycobacterium tuberculosis* e bactéria KPC = *Klebsiella pneumoniae* cells) 4 a 6 gramas, por dia, durante 3 meses.

■ A tosse despareceu depois de 20 dias de tratamento. O paciente foi encaminhado para exames posteriores com médico pneumologista. É possível que o paciente tivesse um princípio de TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR, sendo o bacilo de Koch a provável origem da tosse persistente. De acordo com a OMS, 1/3 da população da Terra, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas possuem tuberculose; a maioria sem saber.

ESTUDO DE CASO 3

Mulher 28 anos, há 4 dias com tosse seca durante à noite e todo o dia, sem gotejamento pós-nasal ou dor de cabeça. Ela ainda diz que não está dormindo por causa da tosse. Paciente mora em cidade com muita poeira (por falta de asfalto nas ruas). Ambiente doméstico e de trabalho é muito seco devido ao ar condicionado ligado de forma contínua (por volta de 17 graus). Cidade onde reside é a capital do Estado do Amapá (Macapá) e o calor é constante (35°C) durante todo o ano.

Prescrição:

Loratadina xarope (cada 5ml contém 5mg de loratadina) 5ml por dia durante 5 dias,

Flurbiprofeno (Strepsils® - pastilha) - 1 pastilha a cada 4 a 6 horas, durante 5 dias.

No retorno, a paciente relata que usou loratadina e flurbiprofeno e que, em poucas horas, a tosse desapareceu.

ESTUDO DE CASO 4

Paciente, sexo masculino, 30 anos, com tosse. O médico receitou penicilina e diclofenaco. Receita errada. O certo era o médico perguntar que tipo de tosse o paciente tem: seca (sem secreção de catarro) ou produtiva (com secreção de catarro). Tosse não deve ser suprimida sem saber sua origem. O paciente relatou que a tosse era seca. Para tosse seca o correto é prescrever um medicamento opióide ou opiáceo. Para a produtiva, deve ser receitado um expectorante (guaifenesina, NAC, dipropizina, etc...) e um antihistamínico como dexclorfeniramina (Polaramine®, Histamin®, etc..) ou loratadina. Na dúvida, prescrever um xarope que contenha princípios ativos para ambos os tipos de tosse (seca e produtiva): Vick 44E contém: dextrometorfano (é um opióide que tem utilidade para tosse seca) e guaifenesina (é um expectorante que tem utilidade para tosse produtiva).

Verificar a garganta do paciente. Em caso de inflamação na garganta prescrever também *Pelargonium sidoides* (Kaloba®) 30 gotas, 3 vezes ao dia, por 7 a 10 dias, pois tosse seca pode preceder a tosse produtiva.

A prescrição de um antibiótico deve sempre acompanhar a de um probiótico (Leiba®, Bac-resistente®, Yakult®, Floratil®, Florax®, etc...) para evitar desequilíbrio da flora intestinal (disbiose). O *Pelargonium sidoides* (Unckam®, Kaloba®) tem efeito antibiótico, anti-fúngico e antiviral.

ESTUDO DE CASO 5

Paciente, branco, 33 anos, com tosse produtiva há um mês, vômitos, catarro amarelo-esverdeado e “chieira no peito”. DIAGNÓSTICO dado pelo médico: asma (diagnóstico errado). O médico deveria ter perguntado ao paciente se ele tinha dificuldade para expirar. Na asma o paciente tem dificuldade para jogar o ar para fora. E isto não estava acontecendo. O que o paciente tinha era uma infecção da árvore traqueo-bronqueal, ou seja, uma **bronquite**. Como havia tosse com vômitos, poderia suspeitar de coqueluche (*Bordetella pertussis*).

■ Paciente estava com infecção bacteriana e estava prestes a ter uma pneumonia. Era verão e o ar condicionado estava piorando sua condição.

Prescrição:

Ciprofloxacino 500mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

Floratil® 100mg, duas vezes ao dia (com intervalo de 4 horas do antibiótico).

Descanso em casa sem ventilador ou ar condicionado.

Após uma semana o paciente estava com a saúde recuperada.

O que você prescreveria em uma localidade onde não existem médicos?

ESTUDO DE CASO 6

Paciente, 30 anos, com inflamação na garganta. Médica receitou amoxicilina. Não resolveu. Inflamação persiste. Pode ter duas origens: 1) infecção por fungo e o antibiótico não tem ação; 2) Inflamação provocada por banho de ácido clorídrico vindo do estômago. Perguntar se o paciente tem muita azia, queimação no peito, tosse seca, rouquidão. Em caso de refluxo gastroesofágico, o ácido irá inflamar o esôfago (esofagite por refluxo) e a garganta.

Prescrição:

Pelargonium sidoides (Kaloba®) 30 gotas, 3 vezes ao dia, durante 7 dias;

A prescrição de um antibiótico deve sempre acompanhar a de um probiótico (Leiba®, Bac-resistente®, Yakult®, Floratil®, Florax®, etc...) para evitar desequilíbrio da flora intestinal (disbiose). O Pelargonium sidoides tem efeito antibiótico, anti-fúngico e antiviral.

Metoclopramida (Plasil®) 10mg - 1 comprimido por dia, 10 minutos antes do almoço durante 10 dias ou 58 gotas 10 minutos antes da refeição;

Protexid®, duas cápsulas por dia, durante 6 meses.

ESTUDO DE CASO 7

Paciente com tosse seca persistente relata que seu médico está viajando de férias e não tem receita para comprar Belacodid®. A codeína (princípio ativo do Belacodid®) está controlada e só é vendida com retenção de receita. O paciente pergunta ao farmacêutico qual medicamento poderia substituir a codeína, até que o médico volte de viagem. O que você prescreveria?

RESPOSTA:

Temos duas opções:

Extrato de *Papaver somniferum* (Elixir Paregórico®) possui codeína, heroína e outros alcaloides que melhoram a tosse persistente.

ou

Dextrometorfano (tem estrutura química similar à codeína, heroína e morfina). Este último é usado em medicamentos OTCs como o Trimedal Tosse®, Xarope Vick 44E® e Silencium®.

ESTUDO DE CASO 8

Paciente, 42 anos, sexo masculino, relata que está tomando esomeprazol e a queimação, no peito e na garganta devido ao refluxo gastroesofágico, desapareceu. Porém, continua com a tosse. Explicação para o problema: O esomeprazol inibe a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. Isto inibe a queimação, mas não o refluxo que continua a ocorrer, provocando a tosse.

O que você prescreveria?

Metoclopramida (Plasil®) 1 comprimido de 10mg, 10 minutos antes das refeições, durante 10 dias. A metoclopramida fecha o esfíncter esofágico inferior e abre o piloro, evitando o refluxo gástrico. Isto facilita o esvaziamento gástrico e permite melhor digestão (que é impedida pelo esomeprazol). A digestão depende do ácido clorídrico. Quando este é inibido, a pessoa sente-se desconfortável. A metoclopramida, porém, não age sobre a raiz do problema que é a falta de melatonina na região gástrica.

Protexid® - para induzir a produção de melatonina (a fórmula não contém melatonina). e EVITA O REFLUXO GÁSTRICO., que é impedida pelo ESOMEPRAZOL..

Suspender o esomeprazol. Ele induz hepatite medicamentosa e câncer de estômago.

REFERÊNCIAS

Ahmed A. Interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors: should they be used together in older adults with heart failure? J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 1293-6.

Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. J Asthma. 2001; 38: 299-309.

Ciuman RR. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269: 389-97.

Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Doern GV, Vernaglia PA, Larkin AB, Baker SP. Cough and the common cold. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 305-11.

Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. Chest. 2003; 124: 2178-81.

Dixon C. The bronchial challenge test: a new direction in asthmatic management. *J Natl Med Assoc.* 1983; 75: 199-204.

Florvaag E, Johansson SG. The Pholcodine Case. Cough Medicines, IgE-Sensitization, and Anaphylaxis: A Devious Connection. World Allergy Organ J. 2012a; 5: 73-8.

Florvaag E, Johansson SG. Pholcodine in cough medicines and IgE-sensitization in the EU: an urgent task. Allergy. 2012b; 67: 581-2.

Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani GD, Tinelli C, Salvetti A. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 19: 670-3.

Gilchrist NL, Richards AM, March R, Nicholls MG. Effect of sulindac on angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough: randomised placebo-controlled double-blind cross-over study. J Hum Hypertens. 1989; 3: 451-5.

Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA. 1997; 278: 901-4.

Grant CC. Postinfectious cough and pertussis in primary care. Lancet Respir Med. 2014; 2: 2-3.

Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 80S-94S.

Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest. 1998; 114: 133S-181S.

Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis. 1981; 123: 413-7.

Irwin RS, Curley FJ, French CL (1990) Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 141:640-7.

Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM (1993) Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. Chest 104:1511–17.

Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med.2000; 343: 1715-21.

Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman (1989) Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. Am Rev Respir Dis 140:1294–1300.

Ishiura Y, Fujimura M, Yamamori C, Nobata K, Myou S, Kurashima K, Michishita Y, Takegoshi T. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. Br J Clin Pharmacol. 2003; 55: 504-10.

Lee SC, Park SW, Kim DK, Lee SH, Hong KP. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors. Hypertension. 2001; 38: 166-70.

Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4: 1119-29.

Mativandlela SNP, Lall N, Meyer JJM. Antibacterial, antifungal and antitubercular activity of *Pelargonium reniforme* Curtis and *Pelargonium sidoides* DC. (Geraniaceae) root extracts. S. Afr. J. Bot. 2006; 72: 232-7.

Mativandlela SNP, Meyer JJM, Hussein AA, Lall N. Antitubercular activity of compounds isolated from *Pelargonium sidoides*. Pharm Biol. 2007; 45: 645-50.

Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M. *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. Phytomedicine. 2007; 14: 69-73.

Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. Drug Saf. 1996; 15: 72-8.

Palombini BC, Villanova CAC, Gastal OL, Stolz DP. A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999; 116: 279-84.

Patiroglu T, Tunc A, Eke Gungor H, Unal E. The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper

respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Phytomedicine. 2012; 19: 958-61.

Paul IM. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. Lung. 2012; 190: 41-4.

Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, Vallati J, Berlin CM Jr. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. Pediatrics. 2010; 126: 1092-9.

Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F,Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. Multidiscip Respir Med. 2012; 7: 5.

Ramsay J, Wright C, Thompson R, Hull D, Morice AH. Assessment of antitussive efficacy of dextromethorphan in smoking related cough: objective *vs.* subjective measures. Br J Clin Pharmacol. 2008; 65: 737–41.

Schelegle ES, Green JF: An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol.* 2001, 125: 17-31.

Sperber SJ, Hendley JO, Hayden FG, Riker DK, Sorrentino JV, Gwaltney JM Jr. Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Intern Med. 1992; 117: 37-41.

Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG. Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. Bull N Y Acad Med. 1989; 65: 145-60.

Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 10: CD006323.

Vegter S, de Boer P, van Dijk KW, Visser S, de Jong-van den Berg LT.The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. Drug Saf. 2013; 36: 435-9.

Verheij T. Diagnosis and prognosis of lower respiratory tract infections: a cough is not enough. Br J Gen Pract. 2001; 51: 174–175.

Yancy WS Jr, McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, Hasselblad V, Heidenfelder BL, Sanders GD. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2013; 144: 1827-38.

CAPÍTULO

16

LARINGITE (ROUQUIDÃO)

16.1 - CONCEITO

É uma inflamação na laringe (aparelho anatômico situado onde estão nossas cordas vocais). Ela pode ser desencadeada por resfriado, bronquite, pneumonia, e qualquer outra infecção respiratória. O agente etiológico pode ser tanto vírus (Lee et al., 2013) quanto bactérias (como infecção secundária): *Streptococcus* (Kawamata *et al.*, 2010), *Hemophilus. Influenzae* (Zielnik-Jurkiewicz, 2005), *Streptococcus hemolítico* (Beck *et al.*, 2008) *e Staphylococcus aureus* (Antunes *et al.*, 2012; Shah e Klein, 2012). A laringite aguda, diferente da crônica, acontece de repente e não dura muito tempo.

16.2 - ANATOMIA

16.2.1 - LARINGE

A laringe é também conhecida como "caixa de voz". Está alinhada com o epitélio colunar ciliado (figura 1.16).

Corda vocal - alinhada com o epitélio escamoso (figuras 1.16 e 3.16).

Possui cartilagens: epiglote (figuras 1.16 e 2.16), cricóide e da tireóide

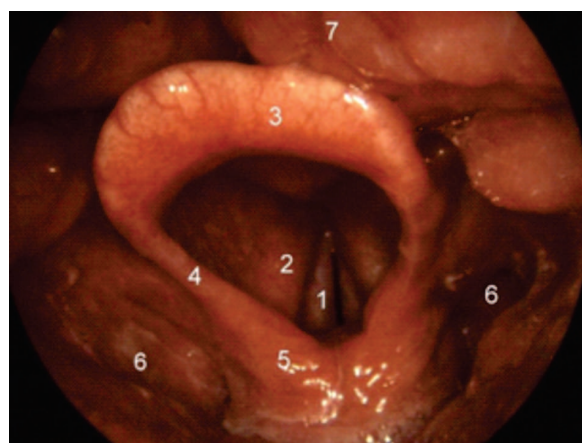



Figura 1.16 - Anatomia da laringe: 1 = cordas vocais, 2 = prega vestibular, 3 = epiglote, 4 = pregas ariepiglóticas, 5 = cartilagem aritenóide, 6 = seio piriforme, 7 = base da língua. Foto gentilmente cedida por Welleschik (Alemanha).

16.2.2 - SUPRIMENTO NERVOSO

Motor: todos os músculos que movem a corda vocal são fornecidos pelo nervo laríngeo recorrente exceto músculo cricotireóideo que é suprido pelo nervo laríngeo externo.

Sensorial: acima da corda vocal suprido pelo nervo laríngeo interno e abaixo da corda vocal pelo nervo laríngeo recorrente.

16.2.3 - FUNÇÃO DA LARINGE

Proteção das vias aéreas inferiores, fonação, respiração e fixação do peito.

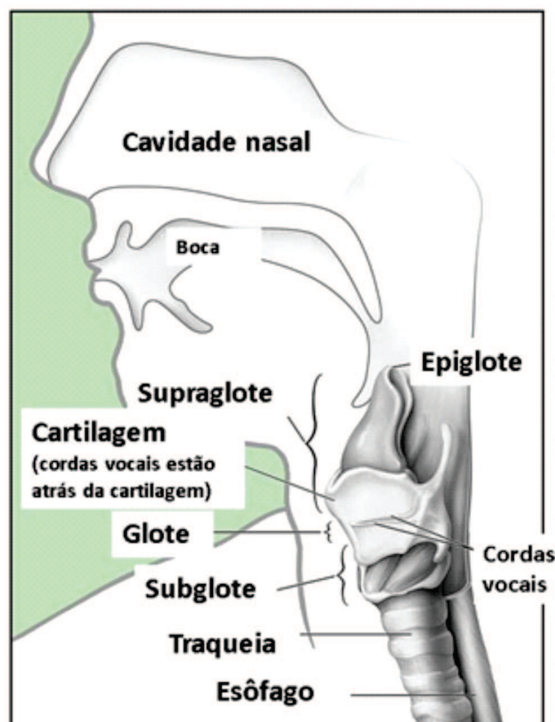



Figura 2.16 - Anatomia da laringe. Desenho gentilmente cedido pelo National Cancer Institute (Governo Federal dos Estados Unidos).

Figura 4.16 - Laringe e sua localização.

16.2.4 - FISIOLOGIA DA VOZ

A voz é produzida pelo seguinte mecanismo:

Cordas vocais são mantidas contraídas;

A pressão de ar infraglótico é gerado pelo ar exalado dos pulmões, devido à contração dos músculos torácicos e abdominais;

A força do ar abre os cordões e é lançado um pequeno sopro que vibra a corda vocal e o som produzido é amplificado pelo nariz, boca, faringe e peito.

RESPIRANDO
FALANDO
Língua
Epiglote
Prega Vestibular
Corda Vocal
Traqueia
Seio Piriforme
Esôfago
Cartilagem

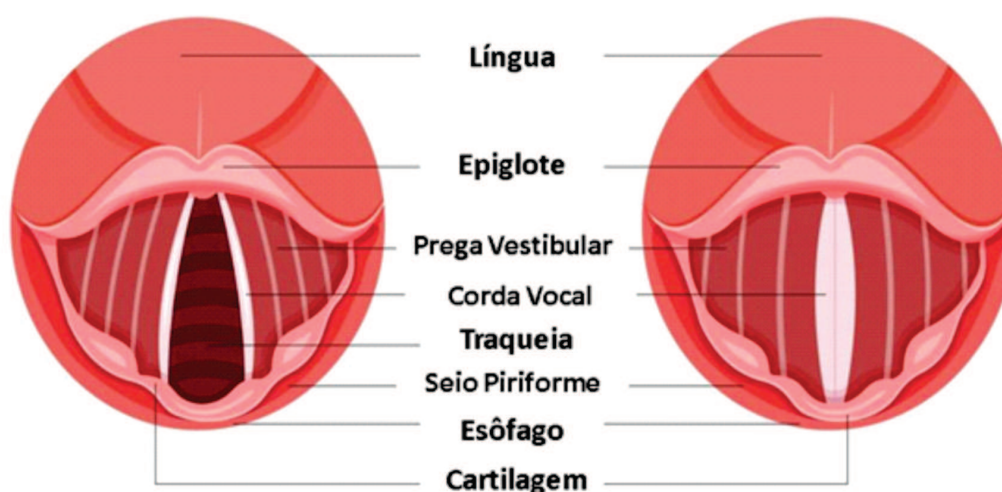



Figura 3.16 - Anatomia da laringe.

16.3 - PATOLOGIA

16.3.1 - ROUQUIDÃO

Dificuldade em produzir o som quando se tenta falar, ocorrendo alteração do tom e da qualidade da voz. A voz pode soar fraca, áspera ou rouca.

16.3.2 - CAUSAS DA ROUQUIDÃO

Congênita: cisto, laringocele (anormalidade constituída por saco aéreo que se comunica com a cavidade laríngea e, principalmente durante a tosse, produz no pescoço uma visível tumoração).

Paralisia: paralisia do nervo laríngeo recorrente, nervo laríngeo superior ou ambos.

Neoplásica: pólipos nas cordas vocais, nódulos, granulomas, cistos, carcinoma de laringe, leucoplasia.

Inflamação: laringite aguda e crônica, laringo-traqueo-bronquite, difteria epiglotite aguda.

16.3.3 - LARINGITE AGUDA

16.3.3.1 – INFECCIOSA:

Segue padrão de infecção do trato respiratório superior**.** Muitas vezes, de origem viral (herpes zoster) (Lee et al., 2013). As bactérias atuarão, na maioria das vezes, como infecção secundária: *Streptococcus* (Kawamata *et al.*, 2010)*, Hemophilus. Influenzae (*Zielnik-Jurkiewicz, 2005*), Streptococcus* hemolítico (Beck *et al.,* 2008) *e Staphylococcus aureus* (Antunes *et al.,* 2012; Shah e Klein, 2012).

16.3.3.2 – NÃO INFECCIOSA:

Provocada por:

- Alergia;
- Queimadura química - provocada por ácido clorídrico vindo do estômago – DRGE ou Doença do Refluxo Gastroesofágico – chamada de laringite de refluxo (Hawkshaw *et al.*, 2013);
- Queimadura térmica da laringe;
- Trauma da laringe;
- Fumo / álcool.

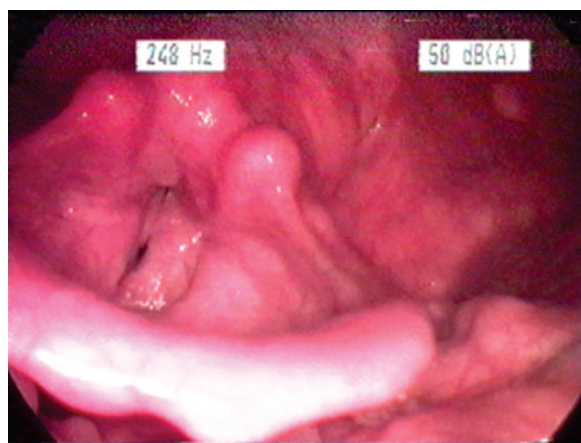



Figura 5.16 - Laringite gástrica (provocada por queimação do ácido clorídrico vindo do estômago devido à Doença do Refluxo Gastroesofágico ou DRGE). Foto gentilmente cedida por Phoni, Alemanha.

16.4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

16.4.1 - SINTOMAS

Dor de garganta depois de falar;

Dificuldade para engolir.

16.4.2 - SINAIS

Febre;

Inchaço dos nódulos ou glândulas linfáticas no pescoço;

Tosse: seca, dolorosa e irritante;

Rouquidão;

Afonia (perda ou diminuição da voz);

Disfonia (qualquer distúrbio da voz);

Estridor (Ruído semelhante ao silvo): raro, mas potencialmente grave.

16.5 - DIAGNÓSTICO (SINAIS E EXAME)

Quando começou o problema?

É fumante?

É profissional que usa muito a voz (cantor, locutor, professor)?

Um exame físico pode descobrir se é causada por uma infecção no trato respiratório.

QUANDO ENCAMINHAR O PACIENTE AO MÉDICO?

Paciente com rouquidão que dura mais de três semanas (especialmente fumantes, professores, locutores, trabalhadores da indústria química) devem consultar um otorrinolaringologista para exames mais específicos para descartar possíveis lesões malignas (Hueston and Kaur, 2013).

Laringoscopia indireta: mostra uma laringe vermelha, inchada. Às vezes, o muco apresenta pegajoso ou viscoso entre as cordas vocais.

16.6 - TRATAMENTO DA LARINGITE AGUDA

O tratamento depende das causas.

A maioria das rouquidões é tratada simplesmente com o descanso da voz (repouso vocal) e modificação do modo como ela é usada (Hueston and Kaur, 2013). Aconselhar o paciente evitar fumo e álcool.

No caso de laringite não infecciosa, recomenda-se o uso de flurbiprofeno (Strepsils®), na concentração de 300 mg, por dia, durante 7 dias. Outro medicamento usado é a nimesulida 200 mg, por dia, durante 7 dias (menos recomendável para quem tem problemas de circulação pois a nimesulida pode provocar o aparecimento de coágulos e produzir morte em pessoas com problemas de hipertensão) (Cadeddu, 1988).

O uso de antibióticos (penicilina V, eritromicina e tetraciclina) e descongestionantes não é recomendado sem saber a causa exata (Hueston and Kaur, 2013). O melhor é usar um imunomodulador como o sulfato de magnésio (800mg) por dia durante 7 dias (Valletta, 2001; Valletta, 2003; Pereira, 2009). Pode-se encontrar esta concentração no Sal de Andrews® (usar um envelope por dia). O magnésio melhora o sistema imune e tanto uma infecção viral quanto bacteriana, pode ser debelada. E se for uma laringite provocada por refluxo gastroesofágico, ela será atenuada por causa do efeito básico do Sal de Andrews®. Este deve ser receitado junto com um antibiótico de livre dispensação (tirotricina) encontrado em pastilhas ou um antimicrobiano (cloreto de cetilpiridínio). Em caso de persistência do problema, encaminhar o paciente para um médico otorrinolaringologista para exames específicos.

Se o paciente usa constantemente a voz (cantores, professores, locutores, etc.) deve-se encaminhá-lo para um fonoaudiologista para que seja feita uma educação no uso da voz.

A melhor estratégia para prescrever algo para laringite, é começando pelos antimicrobianos (cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcônio) ou um antibiótico de livre dispensação (tirotricina) associado com um anti-alérgico (difenidramina).

Pastilhas para laringite:

Alérgica:

- Cloridrato de benzidamina (Ciflogex®) (Baba, 1968)
- Difenidramina (Benadryl®)
- Cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio (Benalet®)

Infecciosa:

- Cloreto de cetilpiridínio + benzocaína (Cepacaína®, Neopiridin®);
- Cloreto de benzalcônio + benzocaína (Dequadin®);
- Sucralfato é usado para úlceras, porém tem efeito antibiótico contra *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Streptococcus pneumoniae.*(West et al., 1993).
- Subsalicilato de bismuto (Peptozil®, Peptobismol®) – é usado para diarreia provocada por intoxicações alimentares e problemas gástricos (úlcera, gastrite). Porém, é um antibiótico de livre dispensação que atua contra os seguintes microorganismos: *Helicobacter pylori* (Michael et al., 2004), *Klebsiella pneumoniae* (Domenico et al, 1992), *Fusarium sp* (Dodge & Wackett, 2005) e microorganismos gram-negativos (Domenico et al., 1991), sendo usado também para pneumonia (Daschner et al., 1988);
- Tirotricina + benzocaine (Amidalin®, Gargotricin®).

Tirotricina: é um antibiótico de livre dispensação. Não é necessário receita para comprar Amidalin® ou medicamentos que contenham tirotricina. Pertence à família de antibióticos polipeptídicos, sendo um polipeptídeo cíclico.

É efetivo contra bactérias gram-positivas (uso tópico). É, algumas vezes, combinada com benzocaína 5mg para tratar infecção de garganta. Sua ingestão sistêmica pode levar a efeitos colaterais severos e o melhor uso é o tópico

História da tirotricina:

Em 1939, o microbiologista americano René Dubos demonstrou que uma bactéria do solo era capaz de decompor a cápsula das bactérias do gênero Pneumococcus. Sem esta cápsula o Pneumococcus não pode causar PNEUMONIA Dubos descobriu, no solo, a presença do micróbio *Bacillus brevis,* do qual ele obteve um produto que foi chamado de TIROTRICINA que é altamente tóxico para uma grande quantidade de bactérias. A Tirotricina é uma mistura de GRAMICIDINA (20%) e TIROCIDINA (80%). Ela é tóxica, também, para as hemácias e células reprodutoras humanas, e pode ser usada com grande eficácia na forma de unguento tópico.

Atividade da tirotricina:

É ativa contra uma variedade de bactérias Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, bacilo diftérico (*Corynebacterium diphtheria*) e alguns bacilos anaeróbicos. É aplicada de forma tópica no tratamento de infecções locais, principalmente infecções da pele, boca e garganta. Tirotricina é formulada isolada ou em combinação com outros ingredientes ativos em pastilhas, unguentos e soluções. Tirotricina não é adequada para uso sistêmico por causa de sua toxicidade.

Mecanismo de ação da tirotricina:

Inibe a síntese de proteína (bacteriostático) de organismos gram-positivos, mas é completamente inerte contra gram-negativos.

Na década de 50 foi usada para tratar de tuberculose na laringe (Valdez, 1950).

Obs.: Sempre que receitar um antimicrobiano ou antibiótico, o farmacêutico ou médico deve prescrever um probiótico (como Floratil®, Leiba®, Bac Resistente®, Yakult®, etc.) para evitar uma disbiose (alteração da flora intestinal pelo antibiótico ou antimicrobiano).

- ***Pelargonium sidoides*** (Kaloba®)**-** Foi demonstrado, por Lizogub e colaboradores, que o *P. sidoides* reduz a gravidade da laringite infecciosa (Kolodziej, 2011; Lizogub et al., 2007).

Prescrição de *Pelargonium sidoides:*

Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia;

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia;

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias).

16.7 - LARINGITE CRÔNICA

A laringite crônica é caracterizada por sintomas que duram mais de 3 semanas (Hueston e Kaur, 2013). O diagnóstico e tratamento deve ser feito por médico especialista (otorrinolaringologista).

Em geral, ocorre gradativamente, por uso demasiado da voz, tabagismo, ou bebidas alcoólicas. Se ela não for tratada, pode causar tumor e afetar as cordas vocais.

Fatores Predisponentes:

- Álcool;
- Gritaria habitual / produção de voz com defeito;

Disfonia é resultado do desequilíbrio da musculatura laríngea.

Voz: rouca e fadiga fácil.

Pode se transformar em carcinoma se o paciente continua a fumar.

Tratamento:

- Voz deve ficar em repouso;
- Tratamento da sepsia das vias aéreas superiores;
- inalação de vapor.

Paralisia das Cordas Vocais

A mais comum é a paralisia unilateral.

O paciente ficará rouco devido a incapacidade da corda vocal de ficar lado a lado.

Em casos severos haverá aspiração de comida e saliva.

A principal causa é a paralisia do nervo recorrente esquerdo.

Doenças:

- Carcinoma broncogênico - Carcinoma de esôfago;
- Cirurgia da tireóide - Cirurgia cardíaca e de esôfago;
- Aneurisma da aorta - Nódulos mediastínicos malignos.

Tratamento: identificar a causa e tratá-la.

Na paralisia unilateral: voz irá melhorar devido a compensação da outra corda vocal saudável que cruza a linha mediana para encontrar a que está paralisada.

Nódulos:

Ocorrem em adultos e crianças, sendo resultado da excessiva utilização da corda vocal.

Os nódulos são pequenos, lisos e localizam-se sobre a extremidade livre de cada corda vocal.

Cada nódulo é composto por tecido fibroso, coberto com epitélio.

Tratamento: repouso vocal, terapia da fala e, raramente, removidos cirurgicamente.

Pólipos na corda vocal:

Também resulta de abuso ou mau uso vocal.

Outras causas: alergia & fumo.

Pólipo: unilateral. Surge a partir da mesma posição dos nódulos vocais. É macio, liso e pedunculado, podendo ocasionar problemas na glote durante a respiração e fonação.

Tratamento: excisão pelo médico.

Leucoplasia:

É uma forma localizada de hiperplasia epitelial, envolvendo a superfície superior de uma ou ambas cordas vocais. Aparece como placa branca ou crescimento verrugoso na corda sem afetar sua mobilidade.

Tratamento: remoção da corda vocal sujeitando o tecido a exame histológico para verificar qualquer alteração maligna.

Investigação

• Histórico do paciente: modo de início e duração da doença, a ocupação do paciente (profissão), hábitos e queixas associadas;

• Laringoscopia indireta;

• Exame de pescoço, peito, sintoma cardiovascular e neurológico: para encontrar a causa da paralisia da laringe;

• Laboratório e exame radiológico;

• Laringoscopia direta e microlaringoscopia: broncoscopia & esofagoscopia: em caso de lesões paralisantes para excluir malignidade.

ESTUDO DE CASO 1

Uma mulher de 44 anos apresentou-se com quase afonia, apesar da terapêutica médica máxima. O farmacêutico prescreveu Benadryl®, porém o problema não foi resolvido e a paciente foi encaminhada ao médico especialista. O exame mostrou eritema difuso e edema da endolaringe com placas amareladas revestindo a glote e supraglote. A cura completa foi alcançada com tratamento de longo prazo com sulfametoxazol-trimetoprima.

ESTUDO DE CASO 2

Uma mulher de 54 anos apresentou-se com rouquidão de início recente, com rápida progressão para desconforto respiratório e estridor bifásico. O farmacêutico não prescreveu nenhum medicamento, por causa do estridor. O paciente foi encaminhado para o médico especialista. Endoscopia revelou tecido de granulação exuberante na glote com um estreitamento das vias aéreas. O tratamento exigiu uso prolongado de antibióticos e esteróides. O diagnóstico em ambos os casos foi confirmado com biópsias realizadas durante a laringoscopia direta (Antunes et al., 2012).

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Antunes MB, Ransom ER, Leahy KP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* laryngitis: a report of two cases with different clinical presentations. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2012; 74: 146-8.

Baba, S. Clinical experience with benzydamine hydrochloride (Riripen) in inflammatory diseases of the pharynx and the larynx. Jibiinkoka. 1968; 40: 251-4.

Beck N, Folia M, Mahy S, Duvillard C, Chanteret C, Lecomte H, Gazzano E, Piroth L, Romanet P. Acute group A beta-hemolytic *streptococcus* membranous laryngotracheobronchitis in an adult. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2008; 125: 318-22.

Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but Is not caused by intracellular iron deprivation. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1983-1988.

Cadeddu L, Piragine F, Puxeddu P, Scornavacche V, Sellari Franceschini S. Comparison of nimesulide and flurbiprofen in the treatment of non-infectious acute inflammation of the upper respiratory tract. J Int Med Res. 1988; 16: 466-73.

Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Krieg N, Vogel W. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? Infect Control Hosp Epidemiol. 1988; 9: 59-65.

Dodge AG, Wackett LP. Metabolism of Bismuth Subsalicylate and Intracellular Accumulation of Bismuth by *Fusarium* sp. Strain BI. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71: 876-82.

Domenico P, Cunha BA, Salo RJ, Straus DC and Hutson JC. Salicylate or bismuth salts enhance opsono phagocytosis of *Klebsiella pneumoniae.* 1992; 20: 66-72.

Domenico P, Landolphi DR, Cunha BA Reduction of capsular polysaccharide and potentiation of aminoglycoside inhibition in gram-negative bacteria by bismuth subsalicylate. J Antimicrob Chemother. 1991; 28: 801-10.

Dubos RJ, Hotchkiss RD. The production of bactericidal substances by aerobic sporulating bacilli. J Exp Med. 1941; 73: 629-40.

Hawkshaw MJ, Pebdani P, Sataloff RT. Reflux laryngitis: an update, 2009-2012. J Voice. 2013; 27: 486-94.

Hueston WJ, Kaur D. Upper respiratory conditions: laryngitis and dysphonia. FP Essent. 2013; 415: 27-36.

Kawamata S, Yamada H, Sato Y, Sasagawa Y, Iwama Y, Matumoto M. Evaluation of the safety and efficacy of cefditoren pivoxil fine granules for pediatric use in pediatric patients with laryngopharyngitis and tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes*. Jpn J Antibiot. 2010; 63: 299-311.

Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the context of health promotion. Pharmaceuticals (Basel). 2011; 4: 1295-314.

Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Joo YE, Lim SC. Herpes zoster laryngitis accompanied by Ramsay Hunt syndrome. J Craniofac Surg. 2013;24: e496-8.

Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Explore (NY). 2007; 3: 573-84.

Pereira, RS. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors used for preventing or regressing cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2009; 4: 157-63.

Shah MD, Klein AM. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* laryngitis. Laryngoscope. 2012; 122: 2497-502.

Valdez HJ. Tyrothricin in laryngeal tuberculosis. Dia Med. 1950; 22: 2539-40.

Valletta, G. Use of magnesium based products for the treatment or prophylaxis of autoimmune diseases. 2001; US Patent 6248368.

Valletta, G. Use of magnesium based products for the treatment of neoplastic diseases. 2003; US Patent 6589564.

West AP, Abdul S, Sherratt MJ and Inglis TJJ. Antibacterial activity of sucralfate against *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in batch and continuous culture. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993; 12: 869-71.

Zielnik-Jurkiewicz B.The role of the bacterial inflammation in subglottic laryngitis in children. Pol Merkur Lekarski. 2005; 18: 141-5.

CAPÍTULO

17

GRIPE E RESFRIADO COMUM

17.A - GRIPE OU INFLUENZA (FLU)

17.A.1 - CONCEITO

É uma doença viral, respiratória aguda, febril (com sintomas sistêmicos), altamente infecciosa. O vírus da gripe foi isolado em 1933. Epidemias são relatadas desde o século 16.

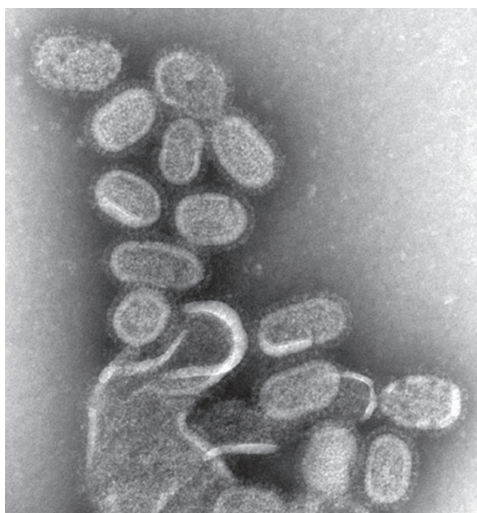



Figura 1.17 - Microscopia eletrônica de transmissão mostrando vírus da gripe. Foto gentilmente cedida pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention´s Public Health Image Library – Governo Federal dos Estados Unidos).

17.A.2 - TIPOS OU CEPAS DE VÍRUS DA GRIPE

Tipo A

• Provoca doença moderada a severa. É o mais sério tipo e o mais perigoso;

• Atinge grupos de todas as idades;

• Afeta humanos e outros animais.

Tipo B

• Muda menos rapidamente do que o tipo A;

• Epidemia mais branda;

• Afeta somente humanos (principalmente crianças);

• Sintomas são mais brandos.

Tipo C

• Não está ligado às grandes epidemias;

• É o tipo mais brando de gripe.

17.A.3 - EPIDEMIOLOGIA

17.A.3.1 – IMPORTÂNCIA DA GRIPE

Uma das mais importantes doenças infecciosas de emergência, que causa alta morbidade e mortalidade em comunidades (epidemia) e em todo o mundo (pandemia). Epidemias estão associadas com excesso de mortalidade.

Epidemia e pandemia ocorrem, na maioria das vezes, no inverno. A infecção ocorre nas vias aéreas superiores (células epiteliais).

17.A.3.2 – ÔNUS DA GRIPE

Quando pensamos em gripe, não podemos imaginar o pesado ônus que esta doença causa à espécie humana. A infecção por influenza ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Os pacientes de mais alto risco são crianças de até 2 anos de idade e idosos com mais de 65 anos. Cerca de 10% a 20% da população mundial é infectada com o vírus da gripe todos os anos. Somente nos Estados Unidos são 20-25 milhões de consultas médicas, mais de 200.000 hospitalizações, com uma média de 36.000 mortes por ano (Roxas & Jurenka, 2007).

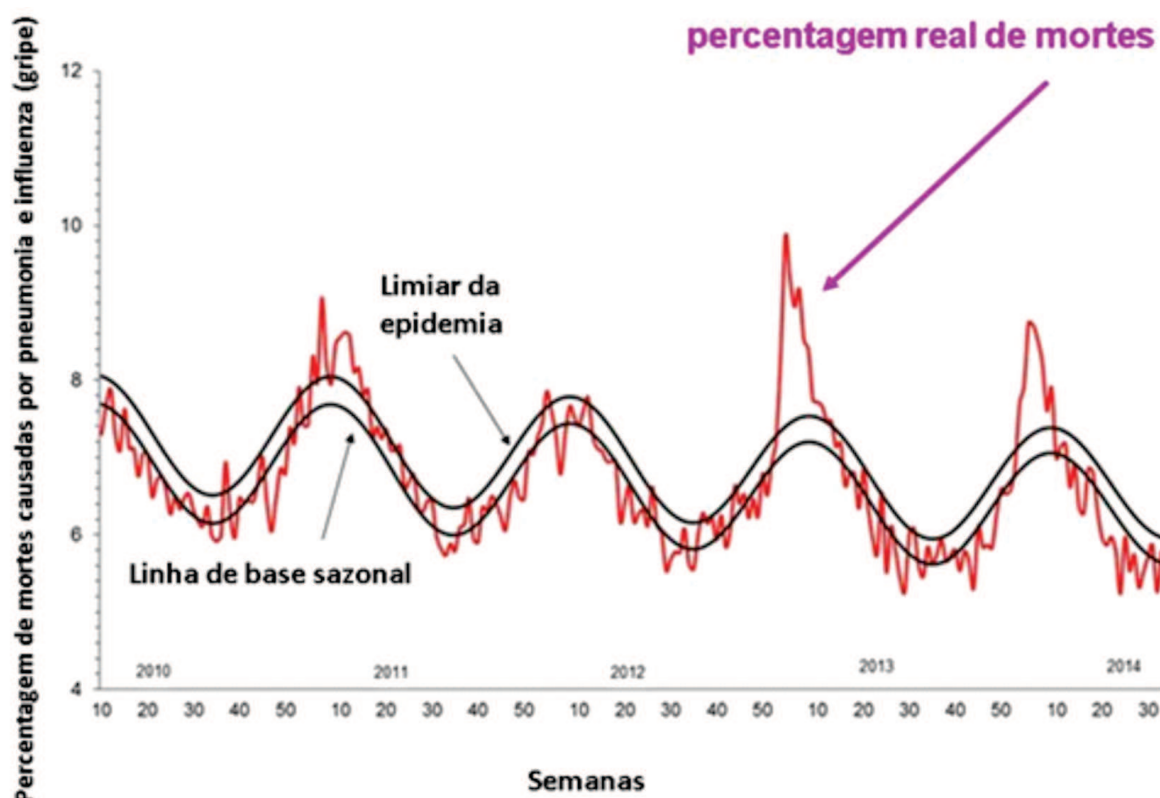



Figura 2.17 - Gráfico mostrando a percentagem de mortes provocadas por pneumonia e gripe em 122 cidades dos Estados Unidos (até 16 de agosto de 2014). Note que a gripe é uma doença sazonal (fonte: CDC – The Centers for Disease Control and Prevention - Governo Federal dos Estados Unidos).

17.A.3.3 – O IMPACTO DAS GRIPES PANDÊMICAS

Mortes:

De 1918 a 1919 a Gripe Espanhola matou 500 mil pessoas nos EUA e cerca de 20 milhões no mundo;

De 1957 a 1958 a Gripe Asiática matou cerca de 70 mil pessoas nos EUA;

De 1972 a1994 (19 Estações de Gripe);

– Mais 20.000 mortes nos EUA em 11 estações;

– Mais 40.000 mortes nos EUA em 6 estações;

– Muito mais pacientes hospitalizados (cerca de 110.000 por ano).

Figura 3.17 - Foto histórica da epidemia de Gripe Espanhola em 1918. Enfermaria em Camp Funston, Kansas, Estados Unidos mostrando muitos pacientes doentes com a gripe. Foto cedida pelo Governo Federal dos Estados Unidos (U.S. Army) e Otis Historical Archives National Museum of Health & Medicine.

Subtipos de Vírus (Pandemia)

Pandemia (ano)	Subtipos
1889	H2N?
1899	H3N8
1918	H1N1
1957	H2N2
1968	H3N2
1977	**H1N1**

"H" e "N" são glicoproteínas na superfície do vírus. Veja abaixo o significado e as funções (figura 4.17):

H – HEMAGLUTININA

Funções:

- Partes específicas se ligam às células hospedeiras da mucosa respiratória;
- As diferentes partes são reconhecidas pelos anticorpos do hospedeiro;
- Está sujeita a alterações.

N – NEURAMINIDASE

Funções:

- Rompe revestimento da mucosa protetora;
- Auxilia na liberação viral.

Em anos recentes houve um aumento na morbidade* e mortalidade. O fatores possíveis são: aumento da população mundial, ou seja, existem mais pessoas idosas (que são susceptíveis a ter doenças com mais facilidade), mais neonatos com alto risco e maior número de pacientes imunosuprimidos.

*Morbidade - Capacidade de produzir doença num indivíduo ou num grupo de indivíduos.

17.A.3.4 – MEDIDAS DE CONTROLE DA GRIPE

Quimioprofilaxia com quimioterápicos;

Imunoprofilaxia com vacina.

17.A.4 - ETIOLOGIA

• Causada por um vírus pertencente ao grupo dos MIXOVÍRUS ao qual pertencem os **Ortomixovírus** e **Paramixovírus**

• O vírus da gripe é um **Ortomixovírus** e pertence à família ***Orthomyxoviridae***.

17.A.4.1 - ORTOMIXOVÍRUS (características):

Pleomórficos, partículas filamentosas, esféricas;

Causa gripe tipo A,B,C;

Doença respiratória febril com sintomas sistêmicos;

Diâmetro 80 a 120 nm;

RNA de fita simples;

Hemaglutinina e Neuraminidase na superfície do virion;

O vírus da gripe se liga à superfície de açúcares das células epiteliais tais como nariz, garganta, pulmões dos mamíferos (figura 6.17) e intestinos de pássaros.

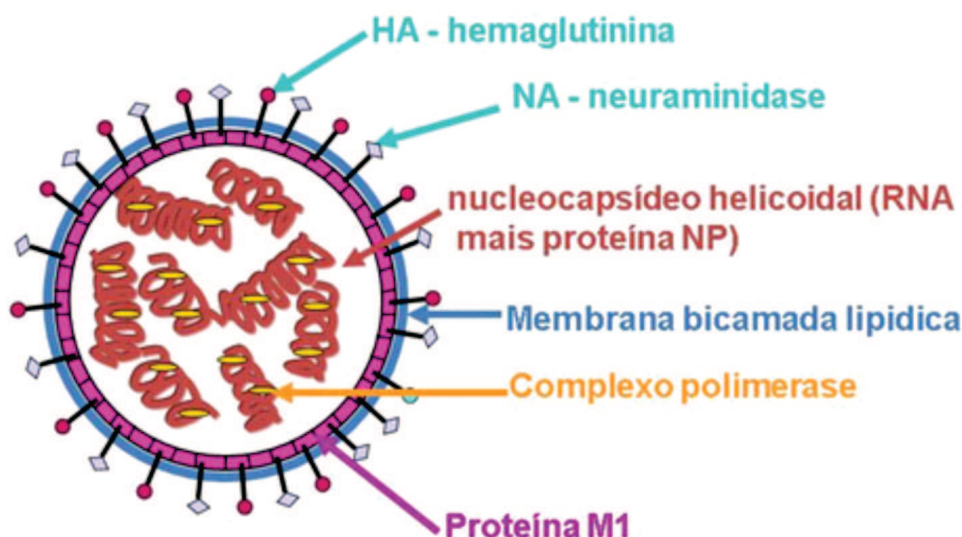



Figura 4.17 - Esquema mostrando ortomixovírus e suas glicoproteínas.

17.A.4.2 - MÉTODO DE INFECÇÃO E REPLICAÇÃO

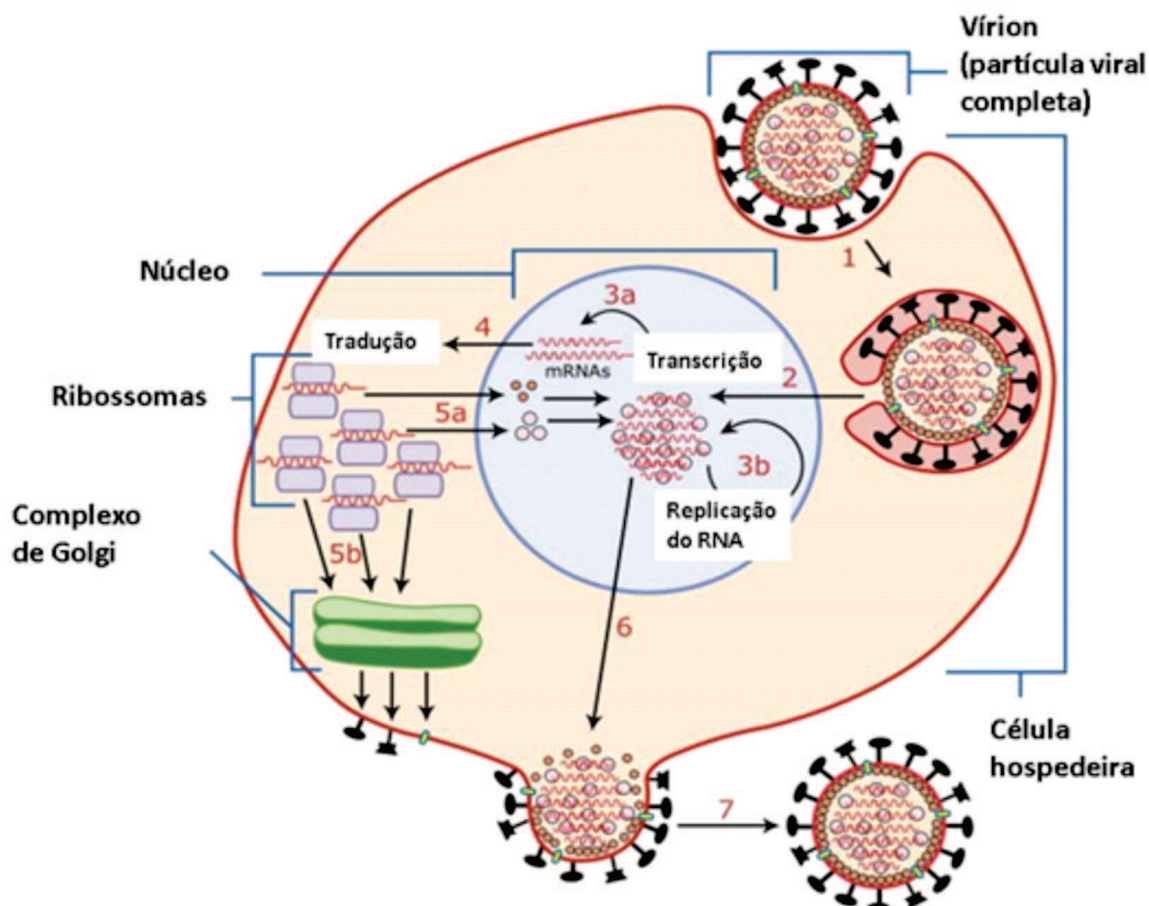



Figura 5.17 - Esquema de replicação do vírus da gripe A (NCBI): “um vírion (partícula viral completa) liga-se à membrana da célula hospedeira via HA (hemaglutinina) e entra no citoplasma por endocitose mediada por receptor (PASSO 1), formando-se assim um endossoma. Uma enzima celular similar à tripsina cliva HA em HA1 e HA2 (não mostrado). HA2 promove fusão do invólucro do vírus e das membranas do endossoma. Uma proteína M2, que funciona como canal iônico seletivo de prótons do envelope menor do vírus age como um canal de íons tornando assim o interior do vírion mais ácido. Como resultado, a proteína M1 do envelope maior dissocia do nucleocapsídeo e vRNPs (ribonucleoproteína) são translocados para dentro do núcleo (PASSO 2) através da interação entre a NP e maquinaria de transporte célular. No núcleo, os complexos de polimerase viral transcrevem (Passo 3a) e replicam (Passo 3b), o RNA viral. O RNA mensageiro recém-sintetizado migra para o citoplasma (passo 4), onde é traduzido e processado e a proteína sintetizada transportada para o complexo de Golgi (PASSO 5b). No núcleo (PASSO 5a) são produzidas cópias de RNA viral. As nucleocápsides recém-formados migram para o citoplasma por um processo dependente da NEP (*nuclear export protein ou proteína de exportação nuclear*) e eventualmente interagem através de M1 com uma região da membrana celular, onde HA, NA e M2 foram inseridas (passo 6). Em seguida, as partículas virais recém-sintetizadas brotam da célula infectada (PASSO 7). NA destrói a unidade de ácido siálico dos receptores celulares, liberando, assim, os vírions da progenia.” Esquema gentilmente disponibilizada por YK Times.

17.A.4.3 – TRANSMISSÃO

O vírus se espalha de pessoa para pessoa através de secreções respiratórias, gotículas (contato próximo) ou ar infectado (vírus suspensos no ar – figura 6.17). Período de incubação de 1 a 3 dias. Cada gotícula contém cerca de 100 mil a 1 milhão de VIRIONS*. A incubação leva de 18 a 72 horas.

*Virion – uma partícula completa de vírus

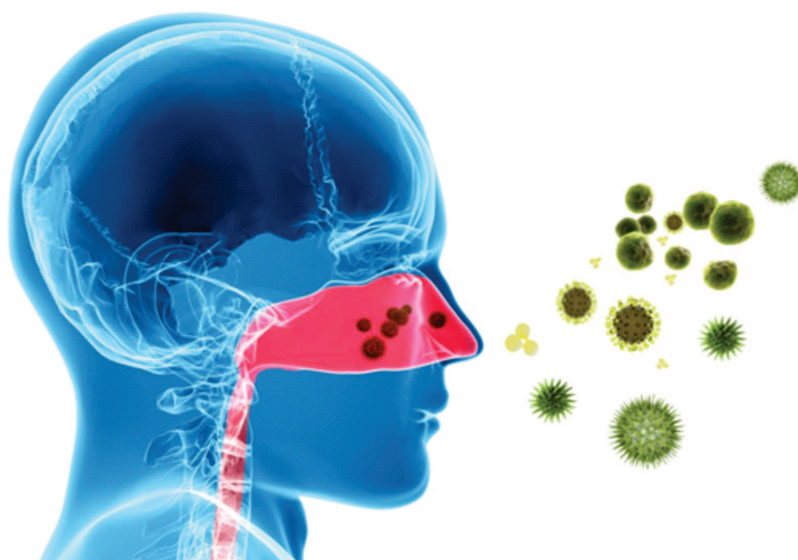



Figura 6.17 - Gripe é uma doença das vias respiratórias.

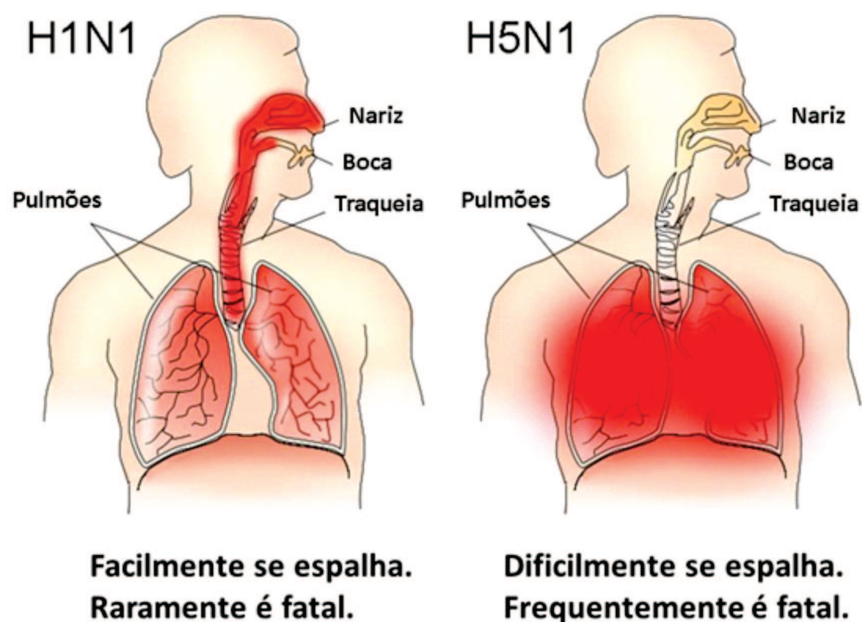



Figura 7.17 - Comparação de virulência entre o vírus H1N1 e o H5N1.

17.A.5 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

SINTOMAS

Gripe é uma doença respiratória aguda (dura poucos dias). Duração da doença é de 2 a 7 dias.

- FEBRE;
- DOR DE CABEÇA;
- DOR DE GARGANTA;
- MIALGIA (DOR NO CORPO);
- CORIZA (RINORREIA);
- CONGESTÃO NASAL;
- TOSSE (SEVERA E DEMORADA);
- RINITE (atinge seio frontal que é localizado na testa);
- SINTOMAS OCULARES: DOR RETROCULAR (dor atrás do olho).

Sub-clínica - quando não ocorre a manifestação de sintomas.

Risco maior são pacientes muito jovens (crianças) e idosos (acima de 65 anos), imunocomprometidos e pacientes com doença cardíaca ou pulmonar.

17.A.6 - DIAGNÓSTICO

EXAMES LABORATORIAIS

Análises laboratoriais para detecção da gripe tem tido, historicamente, um valor questionável para o atendimento de pacientes com influenza, por causa da sensibilidade limitada dos exames, demora no tempo de resposta, e falta de terapias antivirais eficazes. O desenvolvimento de testes mais rápidos e precisos para a detecção de influenza, agora, permite que o laboratório consiga fornecer uma solução rápida, diagnóstico definitivo, permitindo aos clínicos iniciar a terapêutica antiviral, e limitar o uso indiscriminado de antibióticos, implementando medidas de controle de infecção apropriadas, diminuindo o tempo de internação e reduzindo os custos de cuidados de saúde (Bonner et al., 2003; Petric et al., 2006).

17.A.7 - PREVENÇÃO & TRATAMENTO DA GRIPE

17.A.7.1 - PREVENÇÃO

17.A.7.1.1 – CONSELHOS AO PACIENTE:

Vacinar contra gripe cada ano, por causa da alta taxa de mutação do vírus;

Lavar as mãos frequentemente;

Evitar tocar os olhos, nariz e boca para diminuir a propagação dos vírus;

Cobrir boca e nariz com um pano (ou com a parte superior da manga da camisa) quando espirrar ou tossir, para evitar que o vírus se espalhe através de aerossóis;

Ficar em casa e não ir para a escola ou trabalho, enquanto estiver doente.

Como a gripe é um vírus, **ANTIBIÓTICOS NÃO SERVEM PARA TRATÁ-LA**. A menos que ocorra INFECÇÃO SECUNDÁRIA POR BACTÉRIAS.

17.A.7.1.2 – VACINA CONTRA GRIPE

TIPOS DE VACINA

- Vírus inativado
- Vírus atenuado vivo

Pode prevenir contra o tipo A e B.

17.A.7.1.2. A – VÍRUS INATIVADO

Consiste de (1) vírus íntegro, (2) subvírion, (3) antígeno purificado da superfície. Somente o subvírion ou o antígeno purificado deve ser usado em crianças. Qualquer um dos três pode ser usado em adultos com menos de 50 anos.

EFICÁCIA

- 70% a 90% efetiva entre pessoas saudáveis com menos de 65 anos de idade;
- 30 a 40% efetiva entre pessoas idosas;

• 50% a 60% efetiva na prevenção de hospitalização;

• 80% efetiva na prevenção de mortes.

INDICAÇÕES

• Pacientes acima de 50 anos;

• Pacientes diabéticos;

• Profissionais da área de saúde;

• Pacientes imunocomprometidos;

• Doença renal, pulmonar e coração;

• Mulheres grávidas com mais de 3 meses de gravidez durante o inverno.

17.A.7.1.2.B – VÍRUS ATENUADO VIVO

INDICAÇÕES

• Pessoas saudáveis* de 5 a 49 anos de idade:

– Contato próximo com pessoas com alto risco para complicações para gripe (exceto imunocomprometidos severos);

– Pessoas que desejam reduzir o próprio risco da gripe;

– Trabalhadores da área de saúde.

CONTRA-INDICAÇÕES

• Crianças com menos de 2 anos de idade;

• Pacientes acima de 50 anos de idade;

• Mulheres grávidas;

• Crianças e adolescentes que fazem uso crônico de aspirina;

• Imunosupressão.

Precauções - Histórico de Síndrome de Guillain-Barré dentro de 6 semanas anteriores a uma dose da vacina.

17.A.7.2 – TRATAMENTO

O QUE O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER?

A maioria dos pacientes requer tratamento sintomático, com repouso na cama e boa hidratação. Se os sintomas da gripe aguda não complicada são intensos, é importante fazer uso de quimioterapia antigripal, através de antipiréticos e analgésicos.

Adultos:

Prescrever ácido acetilsalicílico (Aspirina®, Melhoral®, AAS®- 600 mg) ou paracetamol (Tylenol - 650 mg), via oral a cada 4 horas. O ácido acetilsalicílico bloqueia a propagação do virus da gripe (Mazur et al., 2007).

Crianças:

Prescrever somente paracetamol, 10 a 15 mg/kg, a cada 4 a 6 horas. Não superar 5 doses/24 h). É possível, com estas concentrações, controlar a pneumonia gripal primária.

Evitar prescrever acetilsalicílico para crianças (principalmente com idade de 6 a 18 meses). Este medicamento pode aumentar o risco de **Síndrome de Reye**.

USO DE IMUNOMODULADORES

Imunomodulador é qualquer agente que, de modo específico ou não, regula reações imunológicas, inibindo-as ou estimulando-as.

IMUNOESTIMULADORES ou IMUNOESTIMULANTES:

• Extrato alcoólico de *Pelargonium sidoides* – uma planta da África do Sul – vendido nas farmácias do Brasil com o nome de Kaloba® ou Unckam®.

Pacientes adultos tratados com 30 gotas de *Pelargonium sidoides* por 10 dias em testes clínicos, randomizados, duplo cego, controlado por placebo, no período de dezembro de 2003 a maio de 2004, realizados por Lizogub e colaboradores (2007) comprovaram a eficácia do *Pelargonium sidoides* para o resfriado comum. Recentemente, Fashner e colegas (2012) demonstram a eficácia de uma mistura de sulfato de zinco e *Pelargonium sidoides* para o resfriado. Além disto, o *Pelargonium sidoides* tem efeito

contra o vírus da influenza (Michaelis et al., 2011; Theisen & Muller, 2012).

O QUE O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER

Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia;

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia;

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias.

• **Vitamina C** (Cebion®, Redoxon®) 1 grama. Adultos: Prescrever de 1 a 2 gramas por dia durante 3 a 4 dias (Jaber, 2002). Crianças (6 a 12 anos): 500mg a 1 grama por dia (em doses divididas). Tomar bastante água (cerca de 2 a 3 litros por dia para evitar formação de pedra nos rins). O ácido ascórbico irá diminuir o pH no microambiente celular e impedir o vírus de se acoplar na célula hospedeira e injetar seu material genético. Em pacientes com idade acima de 49 anos, é necessário um aumento na dose (cerca de 3 a 4 gramas por dia). A estória de que o organismo aproveita uma parte e o restante irá sair na urina é verdadeira, porém, o efeito contra gripe também está baseado na pequena queda de pH, evitando que o vírus injete seu material genético na célula. Em outras palavras, a vitamina C, nesta dosagem, vai impedir a replicação viral. Além disto, a vitamina C é um imunoestimulante que irá ativar o sistema de defesa do organismo que, por sua vez, irá eliminar os vírus residuais (Banerjee & Kaul, 2010; Gorton & Jarvis, 1999; Kim et al., 2013; Li et al., 2006; Mair et al., 2014).

• **Levamisol** (Ascaridil®) – medicamento para *Ascaris lumbricoides* (lombriga) e que também consegue ativar o sistema de defesa do organismo.

Prescrição:

Crianças: prescrever 20mg, 2 vezes ao dia, por 4 dias.

Adultos: prescrever 40mg, 2 vezes ao dia por 4 dias.

40 mg é metade de um comprimido de dose pediátrica. Em baixas doses o levamisol exerce efeito imunoestimulante. Em doses mais altas o efeito é contrário. O mais correto, neste caso, é preparar as doses em farmácia de manipulação. Dividir o comprimido ao meio (ou em 4 partes) é a última alternativa, ou seja, quando a farmácia de manipulação não possui a matéria prima, ou não existe este tipo de farmácia na localidade.

O levamisol melhora a ação da vacina contra gripe (Grishchenko et al., 1984; Obrosova-Serova et al., 1984) e é sugerido como adjuvante na vacina contra hepatite B (Sanadgol, 2013).

• ***Lactobacillus sp.*** Estes microorganismos aumentam o efeito da vacina contra gripe ao estimular a produção de imunoglobulinas, principalmente em idosos (Akatsu et al., 2013; Olivares et al., 2007; Bosch et al., 2012). Recentemente, Shi e colegas (2014) testaram uma cepa de *Lactobacillus plantarum* e demonstraram que sua administração oral inibe a expressão da hemaglutinina do vírus da influenza H9N2.

O *Lactobacillus acidophilus* (Leiba®, Bac-resistente®, etc....) tem efeito contra o vírus da gripe ao agir como imunoestimulante (Goto et al., 2013). O *Lactobacillus casei Shirota* (Yakult®) induz a produção de interleucina 12, interferon gamma e tem efeito contra o vírus da influenza (Hori et al., 2001).

• **Magnésio** (na forma de sulfato de magnésio – Deficiência de magnésio é uma das principais causas para uma resposta imune inadequada. Foi descrito que altos níveis de magnésio na água potável protege contra câncer devido ao efeito imunoestimulante deste cátion (Pereira, 2009).

O magnésio pode ser preparado em farmácia de manipulação ou é encontrado em grande quantidade no Sal de Andrews®) > 800mg por dose. Tomar 1 saquinho por dia durante 4 ou 5 dias.

Além disto, o silicato de alumínio e magnésio (atapulgita ativada) tem efeito anti-viral (Ezeibe et a., 2012).

• **Zinco** (na forma de cloreto ou sulfato de zinco) – A deficiência de zinco faz com que ocorra diminuição da imunidade mediada por células. A suplementação de íons zinco promove resistência ao vírus H1N1 (Prasad, 2009; Sandstead & Prasad, 2010) e várias outras infecções. O zinco pode ser obtido dos suplementos vitamínicos como Protexid®, Centrum®, Stretabs®, etc.. ou preparado em farmácias de manipulação. Deve ser ingerido na concentração de 50 a 100mg, por dia, durante 7 dias ou mais (Haase & Rink, 2009).

Receitar de um ou dois dos imunoestimulantes mencionados acima. Com intervalo de pelo menos 4 horas entre eles. Verificar com o paciente quais são os medicamentos que ele toma (exemplo: asma, hipertensão, etc...). Se em uma semana o paciente não melhorar, aconselhar procurar um médico especialista (otorrinolaringologista).

• ESTEJA ALERTA! CASO OCORRA APARECIMENTO DE COMPLICAÇÕES, ENVIE O PACIENTE PARA O MÉDICO ESPECIALISTA.

O QUE O MÉDICO PODE PRESCREVER

ANTI-VIRAIS

A **amantadina** e a **rimantadina (anti-virais)** são benéficas para a febre e os sintomas respiratórios se administradas imediatamente em pacientes com gripe tipo A (a mais séria e mais perigosa) não complicada e, talvez, na pneumonia viral. No caso de resistência a um deles, significa que o outro também é ineficaz e não tem sentido ser prescrito. As cepas resistentes não são comuns. A **tromantadina** (derivado da amantadina), na forma de pomada (1%), pode ser usada no tratamento de *Herpes simplex*.

Embora a atividade de amantadina e rimantadina contra o myxovirus influenzae tipo A (o mais grave e perigoso) é bem conhecida, o uso ainda é limitado, pois têm um efeito curativo moderado. Estes fármacos são eficazes para a **profilaxia** e **só podem ser prescritos em casos de certeza de diagnóstico positivo para o tipo A** (Bricaire, 1998).

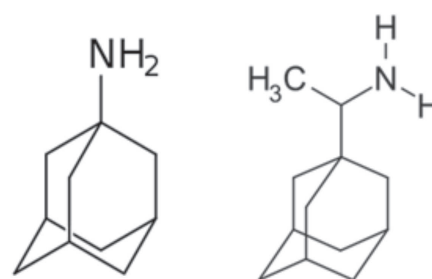



Figura 8.17 - Estrutura química da amantadina (à esquerda) e rimantadina (à direita).

Efeitos colaterais: amantadina liga-se às proteínas e não consegue ser eliminada do sangue através de diálise. Isto faz o coração bater muito rápido ou muito devagar (Jefferson et al., 2004).

ANTIVIRAIS PARA GRIPE

• Prescrever inibidores da neuraminidase;

• Oseltamivir: profilaxia e tratamento (está sendo usado para profilaxia desde 2009 por causa da resistência dos vírus contra amantadina e rimantadina);

• Zanamivir: tratamento somente;

• Evitar os adamantandos por causa da resistência viral.

MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS PARA PREVENÇÃO

• RIMANTADINA (M2)

Tipo A somente, precisa ser administrada no início.

• AMANTADINA (M2)

Tipo A somente, precisa ser administrada no início.

• ZANAMIVIR (NA)

Tipos A e B, precisa ser administrada no início (não está aprovada para prevenção).

• OSELTAMIVIR (inibidor da neuraminidase) (NA)

Tipos A e B, precisa ser administrada no início.

Complicações pulmonares:

• CRUPE[1] (CRIANÇAS NOVAS);

• PNEUMONIA PRIMÁRIA PROVOCADA PELO VÍRUS DA GRIPE;

• INFECÇÃO SECUNDÁRIA POR BACTÉRIAS:

– *Streptococcus pneumonia;*

– *Staphlyococcus aureus;*

– *Hemophilus influenza.*

Complicações não pulmonares:

• Miosite (rara, > em crianças, > com tipo B);

• Complicações cardíacas;

• Encefalopatia (estudos recentes);

• Fígado e SNC: Síndrome de Reye.

• Sistema nervoso periférico: Síndrome de Guillian-Barré.

SÍNDROME DE RYE

Síndrome de Reye é uma hepatite fulminante (muitas vezes fatal) acompanhada de danos cerebrais (encefalopatia aguda) após infecção viral. A morte ocorre em cerca de 30-40% dos casos de disfunção do tronco cerebral.

A síndrome ocorreu em crianças (maior incidência é até 18 meses de idade) que receberam ácido acetilsalicílico (Aspirina®) quando tiveram catapora ou gripe. Síndrome de Reye tornou-se extremamente rara, já que o ácido acetilsalicílico não é mais recomendado para uso de rotina em crianças.

Em resumo: não se deve prescrever ácido acetilsalicílico para crianças muito novas, por causa do risco do aparecimento de Síndrome de Reye (Schrör et al., 2007).

[1]CRUPE - Obstrução laríngea aguda devida a processo inflamatório, corpo estranho, ou neoplasma, levando à sufocação.

MORTALIDADE

• MAIORES CAUSAS DO VÍRUS DA GRIPE – ASSOCIADA COM MORTE:

– PNEUMONIA BACTERIANA;

– INSUFICIÊNCIA CARDÍACA;

– 90% DAS MORTES OCORRERAM EM PACIENTES COM MAIS DE 65 ANOS.

17.B - RESFRIADO

17.B.1 - CONCEITO

O resfriado comum é uma infecção viral do trato respiratório superior que, geralmente, dura aproximadamente sete dias (infecção aguda) (Fashner et al., 2012).

Associado com certos vírus, por exemplo: rinovírus, vírus parainfluenza.

Estação do ano, idade e exposição prévia são fatores importantes para o tipo de vírus que causa a infecção, e o tipo de sintomas que podem ocorrer (Fashner et al., 2012).

17.B.2 - EPIDEMIOLOGIA

Os adultos têm 2 a 4 resfriados por ano;

As crianças podem ter até 10 resfriados por ano;

O resfriado é muito contagioso e se espalha de pessoa para pessoa, a partir das secreções nasais e dos dedos da pessoa afetada. É mais contagioso nos primeiros 3 dias após os sintomas começarem. O vírus pode durar até 5 horas na pele e superfícies duras.

O resfriado comum é a principal causa de consultas médicas nos Estados Unidos e, anualmente, resulta em 189 milhões de dias escolares perdidos. No decorrer de um ano, a população dos EUA contrai aproximadamente 1 bilhão de resfriados (Roxas & Jurenka, 2007).

17.B.3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

17.B.3.1 – SINTOMAS

Começa com uma sensação de secura e congestão na nasofaringe (nariz e fundo da garganta);

Mucosa nasal vermelha e inchada;

Dor de cabeça;

Cansaço generalizado;

Arrepios (em casos severos);

Exaustão (em casos graves);

Se envolver a faringe e laringe, ocorre garganta inflamada e rouquidão.

17.B.3.2 – SINAIS

Secreções nasais (geralmente clara e aquosa);

Olhos lacrimejantes;

Febre (em casos graves).

17.B.4 - PREVENÇÃO & TRATAMENTO

17.B.4.1 – PREVENÇÃO

Lavar bem as mãos;

Tossir ou espirrar no braço ou lenço Não o fazer em sua mão;

Aerossóis (ex. Lysol®);

Sanitizantes antibacterianos (ex. Purell®).

Vitamina C reduz, de forma modesta, a duração dos sintomas em adultos e crianças, e pode também ser usado na prevenção (Fashner et al., 2012).

Estudos científicos limitados, e de baixa qualidade, mostram que cápsulas de alho previnem o resfriado (Lissiman et al., 2009).

17.B.4.2 – TRATAMENTO

O QUE O FARMACÊUTICO PODE PRESCREVER

CRIANÇAS:

• **IRRIGAÇÃO NASAL COM SOLUÇÃO SALINA** - A irrigação nasal com solução salina (Rinosoro®, Sorine®, etc...) como uma medida preventiva em crianças é melhor do que o tratamento padrão para vários sintomas de resfriado. Em geral, o tratamento regride a doença e secreções nasais, melhorando a respiração nasal. Com a irrigação nasal a criança irá precisar de menos antitérmicos, descongestionantes nasais e mucolíticos e faltará menos à escola (Slapak et al., 2008);

• **ZINCO** - Estudos sobre o uso terapêutico do sulfato de zinco (15 a 100mg diárias) (Protexid®, Centrum®, Stresstabs®) mostraram uma tendência de diminuição da duração dos sintomas de resfriado, se tomado nas primeiras 24 horas do início dos sintomas (Fashner et al., 2012).

O sulfato de zinco usado, profilaticamente, durante pelo menos cinco meses, reduz a incidência de resfriados, as ausências da escola, e o uso de antibióticos em crianças (Singh & Das, 2011);

• **VICK VAPOR RUB®** - Passar Vick Vapor Rub® no tórax e pescoço diminui a gravidade da tosse e melhora a qualidade do sono para a criança e para os pais. Porém, tem um cheiro forte que a criança pode não tolerar (Paul et al., 2010);

• **FITOTERAPIA** - Uma preparação contendo 50 mg por ml de *Echinacea*, 50 mg por ml de própolis e 10 mg por ml de vitamina C diminui o número de episódios de resfriado em crianças de 1 a 5 anos de idade. Esta preparação também ajuda a diminuir a incidência de tonsilite e outras doenças das vias aéreas superiores (Cohen et al., 2004);

• **PROBIÓTICOS** - Os probióticos, como *Lactobacillus acidophilus* (Leiba®, Bac-resistente®), isolado ou combinado com *Bifidobacterium animalis* (Activia® da Danone®),

tomados por crianças saudáveis durante o inverno, podem reduzir a febre, tosse, e rinorreia; e a utilização de antibióticos (Leyer et al., 2009).

ADULTOS:

• **DESCONGESTIONANTES COM OU SEM ANTI-HISTAMÍNICOS** - Descongestionantes orais ou tópicos isolados parecem ser pouco eficazes para o alívio dos sintomas, a curto prazo, do resfriado. Pseudoefedrina e fenilefrina diminuem edema nasal e melhoram a respiração (Taverner & Latte, 2007). Embora os anti-histamínicos não funcionem como monoterapia, os medicamentos que contêm uma combinação de anti-histamínico de primeira geração e descongestionante podem ser ligeiramente benéficos no alívio dos sintomas nasais (Sutter et al., 2003) e tosse (Smith et al., 2008). A combinação destes medicamentos é recomendada pela ACCP (American College of Chest Physicians) para tratar tosse aguda (Pratter, 2006).

Exemplo desta combinação no mercado brasileiro: Coristina D® contém maleato de dexclorfeniramina (anti-histamínicos de primeira geração) e cloridrato de fenilefrina (descongestionante). A Coristina D® contém amarelo de tartrazina e não deve ser prescrita para pacientes com problemas de asma. O Benegrip® contém um anti-histamínico de primeira geração (maleato de clorfeniramina), mas não contém o descongestionante. Prescrever 1 ou 2 comprimidos a cada 6 horas. O Naldecon® contém fenilefrina que é um descongestionante.

• **ZINCO** – na forma de cloreto ou sulfato de zinco (15 a 100mg diárias). Como comentado anteriormente. Reduz, de forma modesta, a duração dos sintomas (Fashner et al., 2012).

• **ANTICOLINÉRGICO** - Ipratrópio (Atrovent®) é o único recomendado pela ACCP para tosse causada por resfriado (Bolser, 2006). Um estudo mostrou que a formulação nasal diminui rinorreia e espirro (Hayden et al., 1996);

• **DEXTROMETORFANO E GUAIFENESINA** (Xarope Vick 44E®) - Estudos de dextrometorfano e guaifenesina para a tosse demonstram algum benefício em alguns pacientes e outros não (Bolser, 2006; Smith et al., 2008).

• ***Pelargonium sidoides*** (Kaloba®, Unckam®) **-** Foi demonstrado, por Lizogub e colaboradores, que o *P. sidoides* reduz a duração e gravidade dos sintomas de resfriado (Lizogub et al., 2007).

Prescrição:

Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia;

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia;

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou até por 10 dias).

• **ANALGÉSICOS (ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS) –** Estes medicamentos efetivamente aliviam as dores da cefaleia, mialgias, artralgias sentidas durante um resfriado. Nos sintomas respiratórios, o único efeito é diminuir os espirros (Kim et al., 2009). A ACCP concluiu que o naproxeno é benéfico para o tratamento de tosse aguda (Bolser, 2006).

• Tira nasal ou dilatador nasal (Respire Melhor®);

• OS ANTIBIÓTICOS NÃO SÃO EFICAZES ! (Fashner et al., 2012)

USO DE IMUNOMODULADORES

Recentemente, foi demonstrado por Fashner e colegas (2012) a eficácia de uma mistura de sulfato de zinco e *Pelargonium sidoides* (Kaloba®) para o resfriado em crianças.

17.B.5 - QUANDO ENVIAR O PACIENTE AO MÉDICO?

Não houver melhora em até 7 dias;

Temperatura acima de 38 graus Celcius (101 Farenheit) por mais de 48 horas;

Tosse com dor no peito;

Falta de ar;

Dor de garganta persistente, sem nariz escorrendo ou entupido;

Garganta está vermelha e dói para engolir;

Forte dor de cabeça com febre;

Agravamento da dor em um ou ambos os ouvidos;

Qualquer condição médica crônica. Ex. asma ou diabetes.

ESTUDO DE CASO

Paciente, 75 anos, sexo masculino, tomou vacina contra gripe em posto de saúde de Campinas (SP). Após alguns dias apresentou forte gripe. Pode explicar o que aconteceu?

Resposta: foi usado vírus vivo atenuado. Isto não é recomendado para pacientes maiores de 50 anos. Deveria ter sido usada uma vacina de gripe com vírus inativado. Se não há este último tipo, a pessoa não deve tomar a vacina.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

Akatsu H, Arakawa K, Yamamoto T, Kanematsu T, Matsukawa N, Ohara H, Maruyama M. *Lactobacillus* in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals. J Am Geriatr Soc. 2013; 61: 1828-30.

Banerjee D, Kaul D. Combined inhalational and oral supplementation of ascorbic acid may prevent influenza pandemic emergency: a hypothesis. Nutrition. 2010; 26: 128-32.

Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 238S-249S.

Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. Pediatrics 2003; 112: 363-7.

Bosch M, Méndez M, Pérez M, Farran A, Fuentes MC, Cuñé J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. Nutr Hosp. 2012; 27: 504-9.

Bricaire F. Influenza: new therapeutic perspectives. Presse Med. 1998; 27: 24-6.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing *echinacea*, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158: 217-21.

Ezeibe M, Egbuji A, Okoroafor O, Eze J, Ijabo O, Ngene A, Eze I, Ugonabo J, Sanda M, Mbuko I. Antiviral effects of a synthetic Aluminium-Magnesium Silicate, on Avian Influenza Virus. Health. 2012; 4: 429-32.

Fashner J, Ericson K, Werner S.Treatment of the common cold in children and adults. Am Fam Physician. 2012; 86: 153-9.

Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. J Manipulative Physiol Ther. 1999; 22: 530-3.

Goto H, Sagitani A, Ashida N, Kato S, Hirota T, Shinoda T, Yamamoto N. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity. Br J Nutr. 2013; 110: 1810-8.

Grishchenko SV, Lavrukhina LA, Ketiladze ES, Krylov VF, Ershov FI. Results of combined therapy using levamisole for patients with influenza complicated by pneumonia. Vopr Virusol. 1984; 29: 175-9.

Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. Immun Ageing. 2009; 6: 9.

Hayden FG, Diamond L, Wood PB, Korts DC, Wecker MT. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1996; 125: 89-97.

Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei Shirota* on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. Clin Diagn Lab Immunol. 2001; 8: 593-7.

Jaber R. Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. Prim Care. 2002; 29: 231-61.

Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;3: CD001169.

Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 3: CD006362.

Kim Y, Kim H, Bae S, Choi J, Lim SY, Lee N, Kong JM, Hwang YI, Kang JS, Lee WJ. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon-α/β at the Initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. Immune Netw. 2013; 13: 70-4.

Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. Pediatrics. 2009; 124: e172-e179.

Li W, Maeda N, Beck MA. Vitamin C deficiency increases the lung pathology of influenza virus-infected gulo-/- mice. J Nutr. 2006; 136: 2611-6.

Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 3: CD006206.

Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *Pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Explore (NY). 2007; 3: 573-84.

Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbǎl drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. Phytomedicine. 2011; 18: 384-6.

Mair CM, Ludwig K, Herrmann A, Sieben C. Receptor binding and pH stability - how influenza A virus hemagglutinin affects host-specific virus infection. Biochim Biophys Acta. 2014; 1838: 1153-68.

Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, Wolff T, Planz O, Ludwig S. Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB-inhibiting activity. Cell Microbiol. 2007; 9: 1683-94.

Obrosova-Serova NP, Schastni–EI, Kupriashina LM, Slepushkin AN, Shenderovich SF. Immunomodulating action of levamisole in its combined use with influenza vaccines. Vopr Virusol. 1984; 29: 454-9.

Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Navas M, Rodríguez JM, Xaus J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. Nutrition. 2007; 23: 254-60.

Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, Vallati J, Berlin CM Jr. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. Pediatrics. 2010; 126: 1092-99.

Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. J Infect Dis. 2006; 194: S98-110.

Pereira, RS. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors used for preventing or regressing cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2009; 4: 157-63.

Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 646-52.

Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.Chest. 2006; 129: 72S-74S.

Roxas M, Jurenka J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. Altern Med Rev. 2007; 12: 25-48.

Sanadgol H. Levamisole usage as an adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients, yes or no? Nephrourol Mon. 2013; 5: 673-8.

Sandstead HH, Prasad AS. Zinc intake and resistance to H1N1 influenza. Am J Public Health. 2010; 100: 970-1.

Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. Paediatr Drugs. 2007; 9: 195-204.

Shi SH, Yang WT, Yang GL,Cong YL, Huang HB, Wang Q, Cai RP, Ye LP, Hu JT, Zhou JY, Wang CF, Li Y. Immunoprotection against influenza virus H9N2 by the oral administration of recombinant Lactobacillus plantarumNC8 expressing hemagglutinin in BALB/c mice. Virology. 2014; 464-465C:166-76.

Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2:CD001364.

Slapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134: 67-74.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 1: CD001831.

Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3: CD001267.

Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 1: CD001953.

Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. Antiviral Res. 2012; 94: 147-56.

Yang CY, Chiu HF, Cheng BH, Hsu TY, Cheng MF, Wu TN. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from breast cancer. J Toxicol Env Health Part A 2000; 60: 231- 41.